

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N° 264

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain PAING

né le 14 Mars 1948, à Coutances (Manche)

présentée et soutenue publiquement le

23 DEC. 1975

L'ATAXIE - TÉLANGIECTASIE

(à propos de deux cas)

Président : **J. GUIHARD**, professeur

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain PAING

né le 14 Mars 1948, à Coutances (Manche)

présentée et soutenue publiquement le

L'ATAXIE - TÉLANGIECTASIE

(à propos de deux cas)

Président : **J. GUIHARD**, professeur

THÈSE

pour la

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alain PAING

né le 14 Mars 1848, à Coutances (Manche)

présentée et soutenue publiquement le



L'ATAXIE - TELANGIECTASIE

(à propos de deux cas)

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A ma Mère, à mon Père

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance pour ces études de médecine
que j'ai pu effectuer grâce à eux.

A ma femme, à mes enfants

avec toute ma tendresse.

A mes beaux-parents,

A mes soeur et frère,

A tous les miens, à tous mes amis.

A Monsieur le Professeur GUIHARD

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

L'étendue de ses connaissances,
la clarté de son enseignement,
son extrême amabilité font notre admiration.

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ALIBERT

Chef de Service de Pédiatrie de l'Hôpital de SAINT-

qui nous a accueilli dans son service
avec bienveillance.

Nous le remercions de sa confiance
et de son désir de nous faire bénéficier
de son expérience.

Qu'il trouve ici
l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur MORIN

qui nous a guidé à nos débuts.

Son érudition, la justesse de son jugement
et sa compréhension nous ont profondément marqué.

Qu'il veuille bien être assuré
de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé POTIER

Nous avons su apprécier sa haute compétence.

Qu'il trouve ici

l'expression de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur L'HIRONDEL

qui nous a confié notre première observation.

Nous avons bénéficié avec profit
de son enseignement pratique.

Qu'il veuille bien être assuré
de l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé GRISCELLI

qui a pris attention à notre travail
et a réalisé toute l'étude immunologique
de notre seconde observation.

Nous connaissons l'étendue de ses travaux.
Il nous a reçu avec une extrême bienveillance.

Qu'il soit
très sincèrement remercié.

A tous mes Maîtres d'Internat

de l'Hôpital Mémorial de Saint-Lô

et particulièrement

au Docteur GUIBE

Chef de service de Médecine

au Docteur JEGLOT

Chef de service d'Ophtalmologie

au Docteur MORY

Assistant du service de Pédiatrie

Qu'ils trouvent ici

l'expression de notre sympathie.

INTRODUCTION

1ière PARTIE

- Chapitre 1 Définition et Historique.
- Chapitre 2 Les observations.

2ième PARTIE

LE SYNDROME ATAXIE-TELANGIECTASIE

- Chapitre 1 Aspects cliniques.
- Chapitre 2 Aspects immunitaires.
- Chapitre 3 Données anatomiques et histologiques.
- Chapitre 4 Aspects génétiques.
- Chapitre 5 Ataxie-Télangiectasie et affections malignes.

3ième PARTIE

PHYSIO-PATHOLOGIE

- Chapitre 1 Maladies congénitales et cancer.
- Chapitre 2 Immunologie et cancer.
- Chapitre 3 Immunologie, chromosomes et cancer.
- Chapitre 4 Hypothèses étio-pathogéniques.

4ième PARTIE

NOSOLOGIE DE L'ATAXIE-TELANGIECTASIE

- Chapitre 1 Sa place dans le cadre des déficits immunitaires.
- Chapitre 2 Sa place dans le cadre des affections familiales.
et dégénératives du système nerveux.
- Chapitre 3 Sa place dans le cadre des histodysplasies.

5ième PARTIE

EVOLUTION ET PROBLEME THERAPEUTIQUE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Au cours de ce travail, après avoir repris l'histoire du syndrome et avoir exposé nos observations, nous décrirons les aspects actuels les plus intéressants du syndrome de Mme LOUIS-BAR.

Dans un souci physio-pathologique nous envisagerons les liens qui peuvent exister entre les aspects génétiques, chromosomiques et immunologiques de la maladie ainsi que leur rapport avec l'oncogénèse.

Nous essayerons, avant de conclure, de classer l'Ataxie-Télangiectasie dans un cadre nosologique précis en nous fondant pour cela sur les éléments à priori fondamentaux et constants du syndrome.

DEFINITION

L'Ataxie-Télangiectasie ou syndrome de Mme LOUIS-BAR se définit comme une maladie héréditaire caractérisée par l'association symptomatique bien individualisée d'un syndrome neurologique dégénératif, de télangiectasies conjonctivales et cutanées et d'un déficit immunitaire à la fois humoral et cellulaire.

HISTORIQUE

La première observation clinique semble bien avoir été rapportée par des auteurs tchèques HENNER et SYLLABA en 1926 sous le nom " d'athétose double idiopathique et " congénitale avec signe du réseau vasculaire conjonctival " et intégrité psychique ".

Mais on reconnaît généralement à Mme LOUIS BAR le mérite d'avoir individualisé le " syndrome d'ATAXIE-TELANGIECTASIE " chez un enfant de 9 ans souffrant d'un " syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires, cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition noevoïde, et des troubles cérébelleux ".

Ensuite la maladie reste méconnue jusqu'en 1957. Cette année là la maladie est redécouverte par BIEMOND (cité dans 17), par WELLS et SHY mais aussi par Mme Hélène BODER et SEDGWICK.

Mme Hélène BODER et SEDGWICK, rapportant l'année suivante huit observations, proposent les premiers le terme d' "ATAXIE-TELANGIECTASIE" .

1958, CENTERWALL et MILLER mettent en évidence chez un de leurs malades, un pourcentage anormalement bas de gamma-globulines.

1961, THIEFFRY et Coll. signalent les premiers l'absence d'immunoglobulines A dans le sérum de plusieurs malades.

1964, BODER et SEDGWICK publient la revue de 150 cas. La même année, PETERSON et GOOD décrivent chez leurs malades des anomalies du thymus et un déficit dans les réponses immunitaires. Ils soulignent également l'incidence plus élevée des néoplasies chez ces sujets.

1967, STOBO et TOMASI (122) décrivent la présence d'une IgM de bas poids moléculaire dans le sérum de malades atteints d'ataxie-télangiectasie.

1968, NEZELOF classe l'Ataxie-Télangiectasie dans les syndromes immuno-déficitaires complexes à côté du syndrome de WISKOTT-ALDRICH.

1969, AMMAN et Coll. trouvent un déficit associé en IgE chez leurs malades.

1970, à NANCY, Y.M LANLY dans sa thèse fait une remarquable mise au point des notions acquises et des interrogations persistantes.

1972, SEDGWICK et BODER estiment le nombre des cas recensés à 445 avec 40 autopsies (cités dans 130).

1972, LOWENTHAL (78) redécouvrant la présence de l'IgM de bas poids moléculaire veut en tirer des conclusions étio-pathogéniques.

1974, citons la thèse de Stéphanie CAPEILLE à Marseille.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° I

L'enfant Patrick B. né le 31-3-1959 est vu pour la première fois à l'âge de huit ans et demi, le 17-7-67, par le Pr L'HIRONDEL. Il est adressé pour un syndrome ataxique d'apparition brutale. Le petit Patrick ne peut plus marcher sans l'aide de sa mère.

Le diagnostic clinique est d'emblée évoqué devant les signes positifs suivants : un retard psycho-moteur, une ataxie importante, des télangiectases oculaires et des signes respiratoires avec toux et oppression.

Histoire de la maladie

Par la suite l'enfant est suivi par son médecin traitant. Vers la fin Juillet, le petit Patrick a passé une radioscopie du fait de troubles respiratoires persistants. Le médecin traitant parle alors de "lymphome médiastinal" et institue un traitement cortisonique (3cp de betnesol par jour). L'enfant est revu le 30 Septembre 1967 presque deux mois après le début du traitement. Il est alors hospitalisé au CHU de CAEN le jour même dans le service du Pr L'HIRONDEL.

Antécédents

- épisodes infectieux pulmonaires récidivants
- l'enfant a été vacciné par le B.C.G., il a également reçu le vaccin anti variolique ainsi que le vaccin D.T polio les 21 Mai, 7 Juin et 21 Juin 1960 et le rappel le 17 Juin 1961

- un EEG a été fait en Juillet 1963
résultat : tracé en retard sur l'évolution normale ;
trop grande abondance du rythmes lents et absence totale
d'alpha = séquelles probables d'encéphalopathie infantile.

Examen à l'entrée le 30 Septembre 1967

garçon de 8 ans et demi : mesurant Im 20 (-1,6ds)
pesant 16 Kgs 900 (-2,5ds)

L'enfant frappe par :

- un aspect cushingoïde (thérapeutique)
- un visage assez inexpressif
- une mimique pauvre
- un strabisme de l'oeil gauche

On note que la tête est souvent animée de petits mouvements rotatoires et que les membres supérieurs ébauchent parfois de discrets mouvements lents de type athétosique.

On remarque surtout :

- des télangiectasies oculaires
elles siègent principalement à l'angle externe
de l'oeil ; elles sont horizontales, forment
un réseau assez serré sur la région équatoriale,
s'arrêtent net au pourtour de la cornée; elles
sont rouges brillantes.
- des télangiectasies cutanées
moins nettes siégeant à l'intérieur de la conque
des deux oreilles.
- ainsi qu'une petite tache café au lait à la
racine de la verge.

Examen général

- L'enfant est fatigué. Son état général est moyen, sa température à 38°.
- Il présente une toux grasse sans expectoration et une dyspnée modérée. L'auscultation pulmonaire met en évidence une diminution du murmure vésiculaire à la base droite avec quelques râles crépitants mais aussi des sibilants.
- La langue présente un enduit blanchâtre facilement détachable avec l'abaisse-langue.
- La denture est en mauvais état.
- La rate est percutable et palpable. Son pôle inférieur est mobile avec les mouvements respiratoires.
- On note une tuméfaction lombo-abdominale droite mal limitée semblant donner le contact lombaire (la fosse lombaire droite est moins dépressible que la gauche et semble sensible).
- Les amygdales sont petites. Il n'existe pas de ganglions périphériques.
- Les urines sont rares et foncées.

Examen neurologique

le tableau neurologique se compose :

- d'une ataxie cérébelleuse

La station debout est impossible. La marche est impossible sans aide; avec l'aide d'une tierce personne elle est difficile : l'enfant marche les jambes écartées en lançant les jambes en avant et en reposant les talons sur le sol.

L'épreuve doigt-nez met en évidence un tremblement et une dysmétrie, celle du talon-genou une hypermétrie. Il existe une adiadicocinésie prédominant à gauche. La parole est saccadée et nasonnée.

Il existe également une hypotonie importante avec un signe de Stewart-Holmes bilatéral.

- de quelques signes négatifs.

pas de Babinski, pas de clonus du pied.

- par contre

un réflexe rotulien droit faible, un réflexe achilléen gauche également faible et le droit probablement aboli. une amyotrophie des quadriceps et des jumeaux mais des réflexes idio-musculaires présents

- d'un discret syndrome extra-pyramidal

Le facies est figé et inexpressif. La manoeuvre du serment fait apparaître des mouvements anormaux de torsion lente au niveau des doigts.

- de troubles de la motilité oculaire

Les mouvements de latéralité du regard se font lentement, avec retard et avec des mouvements de type nystagmiformes. Il existe un phénomène de contraversion oculaire. Dans les mouvements passifs de la tête, les yeux se déplacent normalement et sans secousse. On note également une paralysie du VI gauche

- l'éveil psycho-moteur est retardé. L'enfant comprend les ordres mais les exécute avec retard (bradypsychie). Il ne sait pas lire. L'écriture est impossible.

Examens complémentaires

- la radio pulmonaire montre de volumineuses images rondes, polylobées, latéro-trachéales, latéro-bronchiques et inter-trachéobronchiques dont la nature ganglionnaire ne fait aucun doute.

- la VS, le 2 Octobre 1967, est à II à Ih et 30 à 2h

- N F S

	GR	Hte	Hb	GB	PN	LYMPHO
2 x 67	4 M 600	37	12.4	16.000	58%	6720
24 x 67	4 M	37	12.7	4.200	67%	1092
30 x 67	4 M 900	44	14.3	3.400	60%	1190

- MYELOGRAMME le 5 Octobre 1967

Myéloblastes 3%

Promyélocytes 7%

Myélocytes neutrophiles 15%

éosinophiles 2%

basophiles 0%

Métamyélocytes 13%

Polynucléaires neutrophiles 14%

éosinophiles 4%

basophiles 0%

lymphocytes 7%

grands lymphocytes 1%

monocytes 0%

érythroblastes basophiles 0%

polychromatophiles 11%

acidophiles 21%

Il n'a pas été vu de Plasmocytes

- électrophorèse, le 2 Octobre 1967

protides	malade		Normales	
	57,5gr		75-80gr	
albumine		57,5%		55-65%
globuline alpha I		11,5%		3-4 %
- alpha 2		11 %		4-8 %
- bêta		12 %		10-13%
- gamma		8 %		17-20%
rapport A/G =		1,35		1,20-1,85

- immuno-électrophorèse, le 3 Novembre 1967

	Patrick B	témoin	mère	N g/I
IgG	11,00	14,20	14,80	12 $\pm$ 3
IgA	0	1,97	2,05	0,80 à 3,00
IgM	0,95	1,65	0,95	0,70 à 1,25

Conclusion : légère diminution des IgM et des IgG. Déficit complet en IgA. On note également une légère diminution de la Sidérophiline.

- par contre, on mettra en évidence en faible quantité des IgA dans les sécrétions salivaires (technique avec un immun-sérum de cheval préparé à partir d'IgA myélomateuse).

- la recherche d'Euglobulines et de Cryoglobulines est négative

- les anticorps antipolio (polio I - 2 - 3) sont nuls à deux examens (les 2 Octobre et 23 Octobre 1967) bien que l'enfant ait été vacciné en 1960 et 1961.

- la cuti est négative (faite à trois reprises).

- le test à la candidine

est négatif pour une dilution à 1/1 million le 7 Octobre

négatif pour une dilution à 1/100.000 le 11 Octobre

négatif pour une dilution à 1/10.000 le 20 Octobre

négatif pour une dilution à 1/1.000 le 26 Octobre

Lors de ce dernier test, l'enfant est pourtant porteur d'un important muguet buccal confirmé par ensemencement.

- l'alcaptonurie est négative

- le dosage de l'acide vanylmandélique est normal

Evolution

L'enfant reste avec un tableau fébrile qui dominera l'évolution (fièvre désarticulée entre 38 et 40° - 41°)
Les hémocultures resteront négatives. Cependant l'état général se détériore et l'état respiratoire devient préoccupant.
Le petit Patrick présente un encombrement respiratoire important sur lequel le traitement antibiotique n'a aucun effet.
Les prélèvements bactériologiques mettront en évidence du pyocyanique et du candida dans les crachats. Il ne sera jamais isolé de BK. Une laparotomie exploratrice aura été faite le 16 Octobre qui révélera que la masse abdominale droite est un gros foie (l'UIV était normale). On ne pratiquera pas de PBF, mais on prélèvera un ganglion mésentérique qui ne montrera que des images d'adénite chronique.

Cependant le 26 Octobre 1967 un traitement antimitotique par l'endoxan (100 mg per os) sera institué. Mais l'état de

l'enfant s'aggraverait rapidement tant sur le plan respiratoire que général. Le petit Patrick décèderait le 3 Novembre 1967.

Une biopsie post mortem de la masse thoracique (il ne sera pas fait d'autopsie) révélerait une maladie de Hodgkin. Compte rendu d'anatomie pathologique (Dr ROUSSELOT) :

" Dans une trame fibreuse assez homogène, bien vascularisée, sans aspect granulomateux net, on observe une infiltration lymphocytaire assez dense et surtout de nombreuses cellules réticulaires hypertrophiées et des cellules volumineuses à noyau bourgeonnant chargé en chromatine qui sont des cellules de Sternberg.

" L'aspect histologique fait penser à une maladie de Hodgkin pseudo-sarcomateuse."

Au total :

Ataxie Telangiectasie chez un enfant de huit ans et demi décédé d'une complication Hodgkinienne et chez lequel les IgA salivaires avaient été détectées en faible quantité malgré un déficit complet dans le sérum.

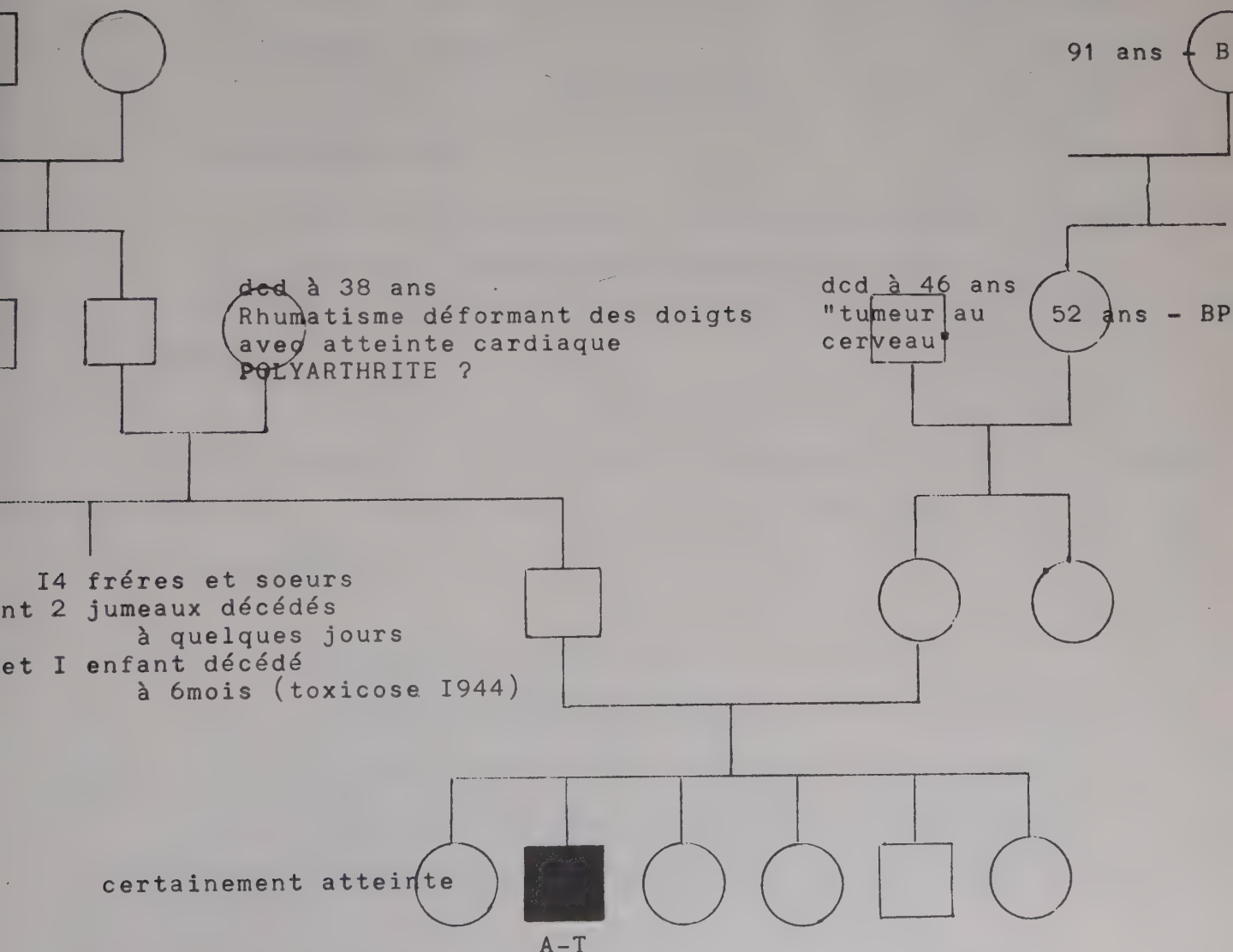
Le petit Albert D. né le 17 Novembre 1969 est adressé dans le service du Dr ALIBERT le 9 Janvier 1975 à l'âge de 5 ans pour atteinte hémiplégique partielle

Antécédents

- personnels

- grossesse normale
- accouchement normal
- poids de naissance : 3 kgs
- a été vacciné par DT polio - pas de B C G
- a eu varicelle - rougeole et rubéole
- bronchite à 5-6 mois
- souvent enrhumé

- Familiaux



Histoire de la maladie

Le petit Albert a marché à 18 mois. Il a bien marché pendant six mois. Jusqu'à l'âge de deux ans il était "costaud" et tout allait bien. A deux ans et demi, le papa conduit le petit Albert chez le médecin car il ne marche pas très bien. A 3 ans, l'enfant marche en se balançant. A l'âge de 4 ans, en Mars 1974, le papa a l'impression que le petit Albert a le bras gauche un tout petit peu raide. Au cours de l'année 1974, le tableau va s'aggraver et en Novembre 1974 apparaîtront des mouvements de rotation de la tête vers la gauche. Mais il faut ajouter que, selon le papa, ces signes sont variables et que parfois l'enfant semble strictement normal.

En plus depuis l'âge de deux ans Albert ne grossit pratiquement pas.

Devant ce tableau qui s'aggrave, le médecin traitant nous adresse l'enfant pour bilan diagnostique.

Examen

Le petit Albert après suspicion du diagnostic sera adressé dans le service du Pr THIEFFRY à l'Hôpital St Vincent de Paul, puis dans le service du Pr GRISCELLI pour bilan immunologique.

L'examen met en évidence

- une hypotrophie importante puisque pour 5 ans et deux mois le petit Albert ne mesure que 97 cm (- 2,8 ds) et ne pèse que 14 Kgs (- 2 ds) avec un périmètre crânien de 48,3 cm.
- un comportement très bizarre avec des mouvements anormaux

généralisés de type athétosique, atteignant les membres surtout du côté gauche, la face mais aussi le tronc.

En fait l'examen neurologique est fait :

1 - d'un syndrome dystonique

Le tonus de l'axe et des membres varie et il existe des renforcements brusques du tonus tant au niveau du tronc que des membres. En général l'enfant conserve une dystonie axiale avec opisthotonos fréquent, rotation de la tête vers la gauche ainsi qu'une rotation de l'axe du tronc vers la gauche.

Les poignets sont tenus en général en flexion et à certains moments, le membre supérieur gauche est étendu et élevé comme pour ébaucher un salut. Les pieds sont tombants.

La mobilisation passive des membres ne met pas en évidence de roue dentée mais un renforcement du tonus au niveau de certains segments de façon transitoire. Il n'existe pas de roue dentée au niveau de la nuque.

2 - de mouvements athétosiques

- grimacements de la face - pas de dyskynésie de la langue ni des masticateurs.
- mouvements athétosiques parasitant des mouvements volontaires mais survenant également au repos tout au moins au niveau des mains et des orteils.
- Syncinésies entre les mouvements volontaires et les mouvements athétosiques.

- 3 - Les réflexes sont vifs en général avec une prédominance gauche discrète. Les rotulien et achilléen gauches sont polycinétiques. Les cutanés abdominaux et crémastériens sont absents. Les cutanés plantaires sont en flexion. Il existe des troubles sphinctériens (incontinence des selles et des urines). Les réflexes bulbaires sont normaux : le voile est normalement mobile.
- 4 - Il n'existe pas de signes cérébelleux à moins que les troubles de la marche ne soient de nature ataxique.
- 5 - nerfs craniens
- pas de limitation du regard vers le haut ni vers le bas.
 - mouvements latéraux normaux.
 - isocorie.
 - réflexes photo-moteurs présents.
 - pas de paralysie faciale.
 - pas de mouvements athétosiques de la langue.
 - pas de sialorrhée.
 - télangiectasies équatoriales bilatérales des conjonctives.
- 6 - La marche est possible avec soutien, les pieds en dedans, sur la pointe du pied à gauche en raison de l'inclinaison du bassin.
- 7 - Le comportement est très perturbé. L'enfant pleure beaucoup. Il ne parle pas. Il n'y a que très peu de contact réel.

On est encore frappé
par les téléangiectasies

- oculaires : équatoriales, bilatérales,
horizontales, respectant le sec-
teur médian du globe oculaire

- et cutanées : à l'intérieur des conques des
deux oreilles et dans le cou.

Le reste de l'examen somatique est normal.

Les amygdales sont petites. Il existe quelques petits
ganglions cervicaux. Cependant à l'entrée, on a noté de façon
transitoire des troubles vaso-moteurs importants des extré-
mités avec lividités des mains, et des pieds qui étaient
froids mais indolores. De plus au niveau des pieds existaient
des ulcérations non infectées faisant évoquer un trouble
trophique d'origine vasculaire ou neurologique.

Examens complémentaires

- les N F S successives donnent les résultats suivants :

	G.R	Hte	Hb	G.B	P.N	éosino	lympho	monocytes
9-I-75	4 M 900	40	I3.2	7.500	75 %		I.875	
4-3-75	5 M 100		I3.3	6.700	63 %	7 %	I.943	I %
I-4-75	4 M 970	39.I	I2.6	6.300	58 %	7 %	I.449	
2-6-75	4 M 900	43	I3.4	8.600	64 %		2.924	

- les plaquettes sont normales.

- la V S est normale.

- les anti-streptolysines sont à 50 u.
- la chimie et la cytologie standard du LCR qui est stérile sont normales.
- les radios du crâne sont normales.
- l'E E G et la scintigraphie cérébrale sont également normaux.
- l'électromyogramme est normal (jambier antérieur droit et extenseurs des orteils gauches) ainsi que la vitesse de conduction nerveuse explorée au niveau du sciatique poplité externe gauche et mesurée à 58 m/sec (dr HAMEL - CAEN - 5-6-75)
- la recherche de parasites dans les selles est négative.
- l'exploration des anticorps et de leur production donne les résultats suivants :

I - électrophorèse le 4 Mars 1975

protides	64 gr /litre
Albumine	59 %
Alpha 1 globuline	4 %
Alpha 2 globuline	15 %
bêtaglobuline	13 %
gammaglobuline	9 %

Conclusion : Augmentation modérée des alpha 2 et baisse modérée des gamma-globulines.

2 - immuno-électrophorèse

IgG	5 gr/l	(9,24 $\pm$ 2,34)
IgA	0,96 gr/l	(1,11 $\pm$ 0,41)
IgM	1,3 gr/l	(1,12 $\pm$ 0,36)
IgD	5,4 mgr %	

Conclusion : arc d'IgG de faible intensité. Il faut également signaler un arc bêta-1-C net. On notera aussi une diminution du taux d'IgG dans le L C R.

3 - dosage de l'IgE sérique = 25 u/ml

(N = moyenne 150 u/ml , limites 20 - 500 u/ml)

dosage par méthode radio immunologique à l'IgE ^{*} iode I25- Dr BACH -

4 - les anticorps de vaccination sont

à 1/100 ui/ml pour les anticorps anti-tétaniques

1/40 ui/ml pour les anticorps anti-diphtériques

1/10 ui/ml pour les anticorps anti-coquelucheux

1/6 ui/ml pour les anticorps anti-polio

5 - détection des populations B

a - population B avec immunoglobulines agrégées

malade = 22 % (N = 12 à 22 %)

b - population B avec immunoglobulines de surface
révélées par les sérums

	malade	N	
anti-alpha	1%	0,5	- 2
anti-gamma	6%	3	- 8
anti-mu	13%	8	- 15
anti-delta	18%	1	- 10

Conclusion : les cellules B révélées par l'immunofluorescence de membrane sont en nombre sensiblement normal. On est cependant étonné par le nombre important de cellules porteuses d'IgD de surface.

c - On trouvera le 10 Mars 1975 un taux bas de rosettes E A C (malade = 3 %, témoin = 18 %) en contradiction avec le résultat d'immunofluorescence de membrane, mais il faut signaler qu'on a cons-

taté une lyse des globules rouges de mouton ce qui a probablement faussé le résultat.

- l'exploration de l'immunité à médiation cellulaire met en évidence

1 - une hypersensibilité retardée cutanée

nulle pour la tuberculine 10 u

nulle pour la varidase 20 u

nulle pour la candidine 1/1.000

(ce qui peut se concevoir à cet âge)

2 - une intra-dermo à la PHA (0,01 mgr) tout à fait normale et très positive.

3 - un taux de rosettes E comparable au témoin

malade = 51 % - témoin = 59 %

4 - les tests de prolifération lymphoblastique in vitro sont très perturbés. Les résultats sont ceux-ci :

a - TTL à la tuberculine (7 Mars 1975)

non stimulé = 234

tuberculine 250 u/ml = 244

b - TTL

	malade	témoin
non stimulé	642	133
à la P H A (1/600)	index 3	index 230
au p w m (100 mu-1)	index 2.7	index 110
à la conca (100 mu-g)	index 5	index 300

Conclusion

1 - Absence de prolifération en présence de tuberculine

2 - prolifération très basse en présence de mitogènes non spécifiques (phytohémagglutinine, concanavaline A et poke-weed)

Evolution

Sur le plan clinique on ne notera aucune modification du tableau, si ce n'est peut-être cependant une marche un peu plus facile.

Un test thérapeutique par les muco-protéines de membrane bactérienne (C I740) sera tenté (Pr GRISCELLI) et trois semaines plus tard (1er Avril 1975) il sera refait un bilan immunologique complet.

- l'électrophorèse montrera toujours une hypo-gammaglobulinémie à 9 % (protides = 68 gr).

- l'immunoélectrophorèse montrera toujours un arc d'IgG de faible intensité (M = 4,8gr/l et T = $10,31 \pm 2,13$) avec par contre maintenant une élévation du taux des IgM (M = 2 gr/l et T = $1,08 \pm 0,33$). On retrouvera cette fois-ci un taux normal de rosettes E A C mais un taux un peu limite de rosettes E (M = 30 % et T = 64 %).

Les TTL en présence de tuberculine et de mitogènes non spécifiques donnent des résultats identiques à la première exploration.

Au total :

Ataxie Télangiectasie découverte à l'âge de cinq ans présentant une atteinte mixte de l'immunité humorale (hypo-gammaglobulinémie) et de l'immunité à médiation cellulaire (TTL déficitaires). Un point particulier est l'absence actuelle de déficit en IgA. A retenir que la soeur aînée qui n'a pas été explorée est certainement atteinte de la maladie.

LE SYNDROME
ATAXIE - TELANGIECTASIE

ASPECTS CLINIQUES

A. CLINIQUEMENT

I- LES SIGNES NEUROLOGIQUES

La dénomination d'Ataxie-Télangiectasie proposée par BODER et SEDGWICK et qui s'est imposée nous conduit à commencer la description clinique par l'ataxie. Par ailleurs l'ensemble des signes neurologiques inaugurent la maladie dans 91,5 % des cas (70).

a - l'ataxie cérébelleuse

"Elle est presque constante", 95 % des cas (7).

Elle est précoce, survient le plus souvent dès les premiers pas.

Parfois cette ataxie statique peut s'observer dès que l'enfant commence à s'asseoir, c'est alors une ataxie du tronc et de la tête. La station assise est pourtant obtenue à un âge normal.

Elle est évolutive et progresse inexorablement.

L'enfant, qui s'est d'abord adapté à cette démarche ébrieuse, avancera de plus en plus lentement en écartant démesurément les membres inférieurs, puis ne pourra plus se déplacer qu'avec l'aide d'une tierce personne.

b - d'autres signes cérébelleux s'associent souvent :

une dysmétrie avec hypermétrie,

un tremblement intentionnel,

une asynergie,
une parole lente et scandée,
parfois une hypotonie, très souvent masquée par des
signes extra-pyramidaux dont nous verrons l'importance
plus loin.

c - quelques signes négatifs sont importants :

l'occlusion des yeux ne modifie pas l'ataxie,
il n'existe pas de déficit de la force musculaire,
la sensibilité superficielle et profonde est normale,
il n'y a pas de signe de Babinski.

d - les signes extra-pyramidaux s'associent dans 88 %
des cas (20).

Les malades peuvent alors se présenter soit
comme des dystoniques soit comme des choréo-athéto-
siques (WEILS et SHY) (cités dans I7).

" DENNY-BROWN (1965) définit la dystonie comme
"une perturbation de l'attitude commençant par une
"instabilité de la posture et par une tendance à
"prendre des attitudes stéréotypées qui sont d'abord
"labiles et deviennent progressivement de plus en
"plus fixes." (I04)

Dans l'Ataxie-Télangiectasie (A.T.), la dystonie
s'explique par l'augmentation d'une hypertonie plas-
tique au cours des mouvements, de l'examen ou d'une
émotion. Elle s'exprime par des attitudes soit sco-
liotiques soit cyphotiques soit même suffisamment
complexes pour échapper à une description systéma-
tisée (THIEFFRY).

Les mouvements choréo-athétosiques sont signalés dans 75 % des cas (7). Ils rendent le plus souvent l'enfant incapable de rester sans bouger, pouvant même aller jusqu'à entraver gravement toute vie sociale. Ailleurs les mouvements anormaux seront de simples secousses musculaires, pouvant entraîner parfois des déplacements segmentaires d'un membre, du tronc ou de la tête.

Dans le cadre des signes extra-pyramidaux, ajoutons un facies figé, une voix nasonnée et une hypersialorrhée.

e - les troubles de la motilité oculaire,

Lorsqu'ils sont présents (80 % des cas), complètent un tableau déjà éloquent.

Ils portent essentiellement sur la motilité volontaire. Les yeux se déplacent avec lenteur et par saccades. Dans la motilité guidée, les mouvements oculaires ont perdu "leur vélocité". La paralysie ou parésie est rare, sauf peut-être dans l'élévation (THIEFFRY).

Le phénomène le plus caractéristique est celui que l'on appelle "phénomène de contraversion oculaire". La synergie des mouvements de la tête et des yeux a disparu. "Les yeux non seulement ne précèdent pas le déplacement de la tête, mais ils ne la suivent pas. Au contraire, ils se déplacent à une vitesse particulière vers l'angle opposé et revien-

nent lentement fixer l'examineur"(7). On a aussi appelé ce phénomène " doll's head movement" ou déviation de ROTH - BIELSCHOWSKY.

On a également décrit :

- parfois un nystagmus spontané
- un phénomène de blocage des yeux à l'épreuve calorique
- une motilité automatico-réflexe anormale
- parfois mais assez rarement un photomoteur lent.

2- LES TELANGIECTASIES

OCULAIRES

Elles sont en principe constantes et caractéristiques (ARTHUIS). Cependant des observations privilégiées familiales (THIEFFRY) autorisent à individualiser une forme clinique complète sans télangiectasies oculaires.

Elles apparaissent à l'âge de 4 à 6 ans, elles siègent sur la conjonctive bulbaire, où elles sont notées au niveau des canthus externe et interne comme de gros vaisseaux se dirigeant vers le limbe. " A la lampe à fente on voit très bien l'aspect vermiculé et dilaté des veines. Les artérioles et les capillaires ont un trajet strictement normal"(18).

CUTANÉES

Elles apparaissent ensuite et ne sont pas constantes. Elles s'étendent sur les paupières, la racine

du nez, les régions sous-palpébrales. Elles peuvent atteindre le pavillon des oreilles, la voûte palatine, le voile, le cou, les avant-bras, la face dorsale des pieds et les jambes, recouvertes en guêtres dans l'observation princeps de Mme LOUIS BAR (20).

Ces télangiectasies ne saignent jamais, contrairement à celles de la maladie de Rendu-Osler.(84)

On a décrit également d'autres signes cutanéomuqueux de moindre importance :

- des taches pigmentées "café au lait", des éphélides, des plaques achromiques, des naevi pileux de la tempe, une kératose folliculaire des bras et des jambes, des kystes sébacés ou encore des angiomes banaux.
- des troubles des phanères sont parfois présents (BODER - THIEFFRY - MARX). Les cheveux sont fins, cassants, décolorés; il peut exister des plaques d'alopécie.

3- LES SIGNES INFECTIEUX

connus depuis le début ont mis sur la voie du déficit immunitaire que nous étudierons en détail et qui représente le troisième volet de la maladie.

Sur le plan clinique, ils sont représentés par des infections à répétition de tout l'appareil respiratoire : rhino-pharynx, sinus, oreille moyenne, bronches et parenchyme pulmonaire. Les infections des voies respi-

ratoires sont notées dans 75% des cas (OZONOFF) ; voire 85 % des cas (PETERSON).

Un syndrome de dilatation des bronches ou de fibrose pulmonaire progressif fait souvent partie de l'évolution.

L'infection dans les sphères non respiratoires semble rare(91). SMITH et COGNAN ont décrit des érysipèles récidivants de la face, GUTMAN et LEMLI des pyodermites staphylococciques, PETERSON une méningite à pneumocoques, THIEFFRY et Mc KUSICK des rougeoles graves (20).

4- LE RETARD DE CROISSANCE est un fait commun (38).

GERSHANIK a recherché chez deux sujets (le frère et la soeur) si aucun trouble endocrinien ne pouvait être responsable du retard de croissance. Il a en particulier dosé l'hormone de croissance. Il ne semble pas y avoir de déficit. Il n'a pas trouvé non plus d'anomalies dans le fonctionnement des différentes glandes endocrines. Cependant on a décrit dans l'A-T (DUNN - BOWDEN - AQUILAR) ici un infantilisme sexuel, là une absence d'ovaires, ailleurs une hypoplasie des surrénales ou encore des modifications histologiques de l'hypophyse antérieure.

B. QUELQUES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I - Les examens radiologiques

La bronchographie lipiodolée

met en évidence des dilatations bronchiques chez un grand nombre d'enfants présentant un syndrome infectieux mais aussi chez quelques-uns indemnes sur ce plan.(20)

La pneumo-encéphalographie

peut montrer un quatrième ventricule élargi et une dilatation des citernes cérébelleuses, témoins d'une atrophie cérébelleuse.(113)

L'artériographie vertébrale

a montré dans certains cas une dilatation des vaisseaux cérébelleux. Dans ce sens, TERHEGGEN (126) a décrit un cas d'angiome intra-crânien qui entraîna une hémorragie sous-arachnoïdienne.

2 - Les examens biochimiques

PELC et VIS ont signalé une fois une alcaptonurie.

AMMAN a rapporté des cas occasionnels d'hyper-aminoacidurie portant sur la proline, l'hydroxyproline ou la tyrosine (6), Mc FARLIN une excrétion urinaire un peu élevée d'acide aspartique et d'arginine (81).

SCHALCH (107) d'une part, JOFFE (62) et HONG (55) d'autre part sont d'accord sur l'existence d'un diabète inhabituel avec hypersécrétion d'insuline mais divergent

au moment d'interpréter les faits et d'en tirer des conclusions pathogéniques, maladie hépatique pour l'un, conséquence d'une maladie dégénérative du système nerveux central pour les autres.

Enfin GEBALA (34) signalera une excrétion élevée de mucopolysaccharides dans les urines dans deux cas d'Ataxie Téléangiectasie.

ASPECTS IMMUNITAIRES

L'Ataxie-Télangiectasie est classée par NEZELOF dans les syndromes immuno-déficitaires complexes. En effet le déficit porte à la fois sur l'immunité humorale et sur l'immunité cellulaire

A. IMMUNITÉ HUMORALE

C'est en 1958 (CENTERWALL et MILLER) que pour la première fois l'électrophorèse sur papier a mis en évidence un pourcentage bas de gamma-globulines.

Actuellement l'étude porte sur l'immuno-électrophorèse. En effet dès 1961, THIEFFRY attira l'attention sur une diminution des IgA.

I- Les immunoglobulines

a - les IgA

Il semble que l'Ataxie-Télangiectasie comporte électivement une diminution, voire une absence totale d'IgA.

Tous les auteurs consultés (dans un ordre chronologique) : WAROT, FIREMAN, LEVEQUE, STROBER et MAC FARLIN, SCHOONDERWALDT (113), KIRAN (67) sont d'accord sur ce point qui semble un critère de définition de la maladie.

Cependant il faut ajouter que Mac FARLIN (81 et 80) ainsi que LEVEQUE ont dans quelques cas peu fréquents rencontré des taux un peu élevés d'IgA.

Une étude de KIRAN à ANKARA (67) suggère qu'il pourrait en fait y avoir deux formes d'Ataxie-Télangiectasie. La première forme associerait aux manifestations cliniques un déficit en IgA et une atteinte de l'hypersensibilité retardée; dans la seconde il n'y aurait pas de déficit complet en IgA mais toujours l'altération de l'hypersensibilité retardée. Deux modèles génétiques donneraient l'un des taux bas d'IgA avec taux d'IgM normaux, l'autre un déficit complet en IgA avec des taux d'IgM hauts.

L'étude qualitative du déficit en IgA a montré à STROBER que ce dernier était dû à un défaut de synthèse auquel se surajoutait parfois un hypercatabolisme, lui même dû à un anticorps anti-IgA circulant. FUNDENBERG fit également les mêmes constatations, (cité dans 81).

b- les IgG

sont le plus souvent normales. Elles peuvent être diminuées. Mais selon PETERSON il existe une prolongation de la durée de vie des IgG caractéristiques des états d'hypogammaglobulinémie.

c - les IgM

STOBO et TOMASI (122) montrèrent en 1967 la présence d'une IgM particulière : la LMW - IgM (c'est à dire IgM de bas poids moléculaire). Cette LMW - IgM est retrouvée par Mac FARLIN (81) dans le sérum de

I4 malades sur I8, associée à une HMW -IgM et formant à elles deux l'IgM. Mac FARLIN signale que l'analyse statistique indique que l'apparition simultanée (78 % des cas) du déficit en IgA et de la présence de LMW -IgM est plus grande que celle de deux anomalies indépendantes. Mais il est difficile d'aller au-delà dans les conclusions.

Il faut ajouter que SANDOR (IO6) ne trouve jamais l'IgM diminuée au cours de 20 déterminations.

d - les IgD

Leur taux est considéré comme normal (8I) aussi bien que leur métabolisme.

e - les IgE

Leur rôle au cours des réactions d'hypersensibilité immédiate chez l'homme, leur association avec l'asthme et autres états atopiques sont bien connus.

Leur mode d'action est moins clair.

AMMAN, CAIN, ISHIZAKA, HONG et GOOD (I969) concluent de l'analyse de leurs I6 malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie :

- I) - que tous les malades qui ont un déficit en IgA ont aussi un déficit en IgE.
- 2) - que tous les malades qui ont un déficit associé en IgA et en IgE ont des infections récidivantes des voies respiratoires. Cette dernière conclusion

est d'ailleurs reprise par AMMANN, ROTH et HONG(3) pour un autre malade avec déficit associé en IgA et en IgE sans Ataxie-Télangiectasie.

En 1972 POLMAR (95) vient infirmer ces données. Dans sa série de 44 malades,

- 4 malades présentent un déficit en IgA avec des taux normaux en IgE.
- 10 malades avec un déficit en IgE n'ont pas de déficit en IgA.

La corrélation est donc loin d'être parfaite même si les deux déficits restent souvent associés.

Par ailleurs "aucun rapport n'est trouvé entre " déficit en IgA et fréquence élevée d'infections des " voies respiratoires" (95), SCHWARTZ et BUCKLEY (116) arrivent aux mêmes conclusions.

POLMAR donne lui-même les raisons qui pourraient expliquer ce désaccord

- soit la plus grande sensibilité de la méthode radio-immunologique de détection des taux bas mais normaux d'IgE,
- soit le défaut de corrélation entre les concentrations sériques d'IgE et les réactions d'hyper-sensibilité immédiate (employées par AMMANN pour évaluer le déficit).
- soit les deux.

Il reste maintenant à expliquer la présence d'IgE chez les patients ayant un déficit en IgA et des

infections respiratoires à répétition. Les IgE sont-elles à la base de la pathogénie des infections respiratoires ? ou bien ne sont-elles que le reflet secondaire d'une anomalie immunologique associée non découverte ? (95).

2- Les Anticorps

naturels

CHANDRA (22) trouve les isohémagglutinines, dans les groupes sanguins autres que le groupe AB, à un taux inférieur à I/4 onze fois sur dix neuf.

de vaccination

" les réponses humorales aux vaccins apparaissent
" variables selon les auteurs" (20)

Pour LEVEQUE et CASTAIGNE, la réponse est normale en intensité et en durée.

CHANDRA lui (22) note une réponse réduite de façon assez nette dans un tiers des cas après vaccination anti-thyphoïdique, et dans un quart des cas après vaccination anti-tétanique.

En fait il existe des variations remarquables dans les réponses(80). Et "l'hyposensibilité est plus nette
" pour les antigènes viraux". (80)

3- Le Complément et La Céruloplasmine

SCHONGUT, FUST et SURJAN (112) ont étudié le taux du complément et aussi la première fraction du complément.

Ils estiment pouvoir conclure "que dans l'Ataxie-Télangiectasie le taux du C 1 est significativement plus élevé que normalement, sans corrélation avec le taux d'IgA." Un seul des 7 malades examinés a présenté un taux situé à la limite inférieure de la normale.

Il semble aujourd'hui impossible de préciser la cause de l'augmentation du taux du C 1 dans l'Ataxie-Télangiectasie. Si les infections jouent peut-être un rôle dans l'augmentation du C 1, ce rôle n'est pas exclusif.

SANDOR décrit pour sa part une augmentation très fréquente de la bêta-IC-globuline (C 3) avec par ailleurs un défaut fréquent d'augmentation de l'orosomucoïde. Après avoir avancé et repoussé plusieurs alternatives, il admet en conclusion que l'augmentation de la bêta-IC-globuline doit être la conséquence d'un déficit de l'anabolisme de l'orosomucoïde. Il y aurait suppléance du second par le premier.(106)

En ce qui concerne la céruloplasmine, SCHONGUT, LIPCSEY et NAGYENYEDI ont dosé le taux sérique, incités en cela par des travaux identiques mais dans la maladie de Hodgkin et étant donné la parenté immunitaire des deux maladies. Ils ont trouvé des taux élevés pratiquement constants. " Ces taux ne montrent pas de corrélation avec les autres paramètres immunologiques étudiés :
" absence ou présence de l'IgA sérique, existence ou absence d'infections associées, taux et variations de l'aspect morphologique des plasmocytes, et enfin degré de l'atteinte de l'immunité cellulaire."(III)

B. IMMUNITE LOCALE

Nous avons vu que les IgA sériques sont généralement diminuées. Existe-t-il un parallélisme avec les IgA sécrétoires, dont on connaît actuellement le rôle dans les moyens locaux de défense ? (20) et (45)

SOUTH et coll., PETERSON et coll., STOBO et TOMASI(122) ne retrouvent pas d'IgA dans la salive lorsque le sérum a perdu l'IgA. Par contre BELLANTI et Mac FARLIN ont parfois trouvé des IgA salivaires chez des malades qui n'avaient pas d'IgA sériques. En fait il n'y a là qu'une contradiction apparente. Mac FARLIN reprenant cette étude pense qu'il s'agit là d'un problème de technique. Il cite à l'appui GOLBERG qui a rapporté un cas où il avait détecté des IgA salivaires sans IgA sériques par la technique de précipitation, mais qui ensuite démontra par une technique de fixation du complément qu'il existait bien des IgA sériques en petite quantité.

Il faut cependant ajouter que cela ne résoud pas pour autant le problème de l'origine des IgA sécrétoires. Les travaux de GOOD chez le nouveau-né sont en faveur d'une origine locale (cités dans 45). A l'appui de cette thèse on peut également avancer la structure même de l'IgA locale avec sa pièce sécrétoire.

Sur un autre plan, Mac FARLIN, STROBER et WALDMAN indiquent que l'immunofluorescence du duodénum d'un malade qui n'avait pas d'IgA sérique ne révélait aucune cellule contenant des IgA, que par contre elle révélait beaucoup de cellules contenant des IgM ou des IgG. De même l'inverse se vérifiait chez un malade (80).

Nous allons essayer de relier un peu ces faits. GOOD qui a bien étudié l'Ataxie-Télangiectasie pense que les sujets atteints manquent le plus souvent totalement d'immuno-globulines IgA dans le sérum et les sécrétions. Curieusement, chez ces malades, l'absence des IgA est compensée par une augmentation des IgM qui apparaissent également élevées dans les sécrétions. HALPERN (45) affirme quant à lui que les anticorps de la classe IgM sont reconnus comme particulièrement actifs sur les germes gram négatif. Il s'étonne alors que l'activité des IgM se montre défaillante dans l'Ataxie Télangiectasie. Ce fait reste inexpliqué. Par contre pour ce qui est de la compensation des IgA déficitaires par les IgM, cela semble bien en rapport avec les travaux de Mac FARLIN cités précédemment. Il semble d'ailleurs probable que la synthèse des anticorps sériques se fasse au niveau des lymphocytes intestinaux. A partir de là, certains auteurs ont voulu faire des plaques lymphoïdes du tube digestif l'équivalent de la bourse de Fabricius. Il ne s'agit là que d'une hypothèse.

C. IMMUNITE CELLULAIRE

L'immunité cellulaire aspécifique n'a fait l'objet que de très peu d'études. FEIGIN a décrit un cas d'Ataxie-Télangiectasie avec granulocytopénie (29). KRETSCHMER signale qu'il a trouvé chez un de ses malades un déficit réversible apparamment intrinsèque de la fonction cellulaire de phagocytose en l'absence de neutropénie (69).

L'immunité cellulaire spécifique fait, elle, l'objet de communications nombreuses.

a - les réactions cutanées

On a pratiquement utilisé tous les tests, qu'il s'agisse des intra-dermo à la tuberculine ou à la candidine ou bien à des antigènes microbiens variés (streptocoque, staphylocoque ou extraits des principaux germes responsables des infections respiratoires), qu'il s'agisse ailleurs de tests après sensibilisation à des produits réputés comme antigènes très puissants tels que le dinitrofluorobenzène (DNFB) ou le dinitrochlorobenzène (DNCB).

Les auteurs signalent dans l'ensemble des résultats très souvent négatifs.

Nous ne citerons que quelques exemples frappants :

- AMMANN malgré un B.C.G. fait à trois reprises chez l'un de ses patients n'obtient pas de positivité de la cuti.
- un des malades de LEVEQUE a présenté une tuberculose avec cuti négative
- les malades de GROSSI - BIANCHI (42) lors du test au DNCB n'ont pas de vésiculation lors de la sensibilisation et le second test révélateur est négatif.

Par contre EISEN et KARPATI rapportent le cas d'une de leurs malades chez qui le test à la candidine deviendra

fortement positif après une candidose vaginale et péri-néale consécutive à un traitement antibiotique intensif (cité dans 27), en opposition avec notre observation numéro 1.

b - le rejet d'homogreffes cutanées

La survie d'homogreffes cutanées dans l'Ataxie-Télangiectasie est anormalement longue. Par ailleurs Mac FARLIN (80) insiste sur le fait que le rejet est très peu inflammatoire et se présente comme une desquamation superficielle suivie d'une ré-épithélialisation très prolongée.

PETERSON et coll. sont les seuls à avoir pratiqué une seconde greffe chez deux de leurs malades : il ne se produit pas de rejet accéléré.

c - le taux des lymphocytes

Dans un tiers des cas, la lymphocytose sanguine est inférieure à 1000 éléments par millimètre cube (27). Ce taux bas de lymphocytes ne peut être mis en corrélation ni avec la présence d'infections (27) ni avec l'incapacité de développer des réactions cutanées (80).

GOTOFF et coll. rapportent pour leur patient I7 numérations. La lymphocytose oscille entre 370 et 1900 avec une moyenne de 780. La lymphocytose est donc variable.

d - le test de transformation lymphoblastique

La diminution du taux de transformation lymphoblastique des lymphocytes fut observée par LEIKIN et ensuite

confirmée par de nombreux auteurs : GOTOFF, HAYAKAWA, LEVEQUE, NASPITZ et OPPENHEIM.

Aucune corrélation ne peut être faite soit avec les taux sériques d'IgA, soit avec la présence ou non d'infections chroniques récidivantes, soit encore avec les résultats des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée (II4).

L'étude de Mac FARLIN et OPPENHEIM (79) est très intéressante. Elle précise plusieurs faits :

- 1 - la transformation blastique des lymphocytes à la PHA est réduite dans 14 cas sur 16, au PWM dans 8 cas sur 12 et à la SLO dans 7 cas sur 10, ces cultures étant réalisées avec 20% de plasma autologue.
- 2 - plus la concentration en antigène augmente (démonstration plus particulièrement évidente avec la PHA), plus le taux de transformation des lymphocytes se rapproche de la normale.
- 3 - on obtient le même résultat en ajoutant à la culture 20 % de plasma d'un sujet homologue sain.
- 4 - l'effet de ces deux dernières conditions est additif.
- 5 - la réponse des lymphocytes d'un sujet normal est diminuée s'ils sont cultivés en présence de plasma provenant d'un sujet atteint d'Ataxie-Télangiectasie.

GUAZZI (43) arrive à des conclusions sensiblement identiques.

Toutes ces données suggèrent qu'il s'agit vraisemblablement d'une inter-réaction compétitive entre des facteurs stimulants et une inhibition. L'hypothèse d'un facteur inhibiteur dans le plasma des malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie est alors soulevée. Mac FARLIN et OPPENHEIM, se basant sur les travaux de MORSE, de COOPERBAND et de RIGGIO se demandent s'il ne s'agit pas d'une fraction encore non isolée des alpha-2-globulines.

e - les tests en rosette

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'éléments comparatifs pour les tests effectués dans notre observation numéro 2 par le Professeur GRISCELLI.

Avant de continuer par la description anatomique et histologique du thymus et des organes lymphoïdes, nous pouvons déjà tirer une première conclusion : L'atteinte immunitaire dans l'Ataxie-Télangiectasie touche à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, cette dernière se dégradant d'ailleurs probablement progressivement au cours de l'évolution, (20) et (COOPER - CHASE - GOOD cités par HERMANS (51)).

DONNEES ANATOMIQUES

et

HISTOLOGIQUES

I. LE THYMUS ET LES ORGANES LYMPHOIDES

a - Le Thymus

Des anomalies du thymus ont été retrouvées dans tous les cas où cet organe a été étudié. Il est absent ou de petite taille.

Histologiquement il est réduit à un tissu médullaire réticulo-histiocytaire sans corticale thymique. Il n'y a pratiquement pas de thymocytes, ni aucun corpuscule de Hassal (7). L'aspect est celui d'un thymus foetal avant la différenciation de la glande en organe lymphoïde.

b - Le Tissu Lymphoïde

Les amygdales palatines et le tissu adénoïdien sont très souvent atrophiés cliniquement.

Les ganglions sont également souvent atrophiés mais ils peuvent être normaux. PETERSON note l'absence de ganglions dans six cas sur ses huit malades.

Sur le plan histologique, la structure des amygdales est normale mais elle est pauvre en éléments lymphoïdes (JEUNE). Les centres germinatifs font défaut (LEVEQUE). SCHONGUT (110) confirme ces données.

Dans les ganglions, Mac FARLIN, STROBER et WALDMANN (81) notent la même déplétion sévère de

lymphocytes dans les aires corticales et paracorticales. Il n'existe que des embryons de centres germinatifs rudimentaires. Les sinus sont dilatés et les éléments réticulés prédominent.

Au niveau de la rate, on observe la même rarefaction lymphocytaire (7) et (81). Les plaques de Peyer ainsi que les formations lymphoïdes de l'appendice sont peu développées ou même absentes (80).

c - La Moelle Osseuse

Permet également d'étudier le système lymphoplasmocytaire. Si PETERSON, KELLY et GOOD dans 4 cas n'ont pas trouvé de plasmocytes dans la moëlle osseuse, par contre MARIE, ROSENTHAL, EISEN et STROBER les trouvent présents parfois même élevés. SCHONGUT (110) en étudiant le frottis médullaire de 10 enfants atteints d'Ataxie-Télangiectasie attire l'attention sur deux points :

1. -la diminution du rapport des éléments érythroïdes (de un sur trois à un sur cinq voire un sur huit ou plus)

2. -l'aspect morphologique des plasmocytes :
plasmocyte à trois noyaux, ou plasmocyte flammé, ou encore plasmocyte rempli de gouttelettes de protéines. Il s'agit d'altérations parfois rencontrées dans des maladies bien particulières telles que la polyarthrite chronique, la cirrhose hépatique ou la cryoglobulinémie.

2. LE SYSTEME NERVEUX

a - L'atteinte Cérébelleuse

L'atrophie cérébelleuse corticale est une constante anatomo-pathologique. Il s'agit d'une atrophie de type mixte à prédominance cérébellifuge.

Histologiquement la lésion fondamentale est une " raréfaction des cellules de Purkinje avec images " de corbeilles vides et anomalies de position et " d'orientation de certaines d'entre elles, attirées " et basculées dans la couche moléculaire" (88) . Il existe également une raréfaction des grains de la couche interne. Cette atteinte est plus marquée dans le " paléo cérébellum " que dans le " néo cérébellum " (113).

b - L'atteinte du Système Nerveux Central

On retiendra principalement la démyélinisation et la gliose fibrillaire des faisceaux gracieux et cunéiformes (88).

On notera également une prolifération astro- et micro-gliale surtout au niveau du tronc cérébral.

D'autres anomalies retiennent l'attention : ce sont les criblures vasculaires très souvent notées (périaqueductales, sous- putaminales) et dans les axes blancs du télencéphale (88) ainsi que la fibrose des artérioles.

c - L'atteinte du Système Nerveux Périphérique

Nous citerons pour mémoire l'atteinte des cornes antérieures de la moëlle, décrite en premier par AQUILAR, bien retrouvée au niveau lombaire par NAVARRO et MARTIN (88).

Mais nous insisterons particulièrement sur les altérations nucléo-cytoplasmiques des cellules satellites des ganglions spinaux et sympathiques ainsi que sur les anomalies de taille des noyaux Schwanniens et sur les irrégularités de calibre des axones (AQUILAR, STRICH, NAVARRO).

JERUSALEM et BISCHOFF, ayant étudié au microscope électronique des biopsies du nerf sural chez leurs deux malades ont découvert à côté de lésions de dégénérescence axonale la présence d'inclusions dans les cellules de Schwann et de Remarck (61). Ils sont en cela d'accord avec GARDNER et GOODMAN. Il s'agit de complexes de lipoprotéines diverses. JERUSALEM signale en outre des vacuoles pathologiquement dilatées au niveau du réticulum endoplasmique. En conclusion il postule qu'il pourrait s'agir d'une enzymopathie lysosomiale avec répercussion sur la dégradation des lipides. Mais SCHOONDERWALDT (113) indique que trois ordres de faits s'inscrivent contre cette hypothèse :

I - pas d'augmentation évidente des corps inclus

- 2 - non spécificité des inclusions décrites par JERUSALEM et BISCHOFF eux-mêmes
- 3 - pas d'augmentation de l'activité "phosphatase acide"

3. LE MUSCLE

Dès 1959, SIEKERT rapportait que les patients atteints d'Ataxie-Télangiectasie pouvaient présenter une aréflexie tendineuse. Nous venons d'étudier les lésions du système nerveux et actuellement il est impossible de dire cliniquement si l'aréflexie est due à des troubles au niveau segmentaire ou au niveau supra-segmentaire (113).

Par contre l'amyotrophie distale décrite par de nombreux auteurs (SOURANDER, AQUILAR, STRICH) vient d'être l'objet d'une mise au point faite par NAVARRO et MARTIN (88). Ils relatent le cas suivant : chez un de leurs malades, " à la biopsie du triceps sural " prélevé 20 mois avant le décès, ils trouvent un " aspect normal à l'exception d'une légère diminution " de la surface moyenne des fibres de type II. A " l'autopsie (triceps sural à distance de la biopsie " et biceps fémoral), ils découvrent des signes nets " d'atrophie neurogène frappant de petits champs " composés de fibres de type II "

GOODMAN et JERUSALEM (61) ont eux aussi contribué à démontrer que ce symptôme est un symptôme tardif de la maladie.

4. LES VISCERES

Nous signalerons pour terminer cette étude anatomopathologique l'existence d'anomalies nucléocytoplasmiques dans le foie, les reins, les poumons et l'hypophyse, ce qui constitue un fait particulièrement frappant puisque tous ces tissus atteints ont une origine embryologique différente. Ces anomalies sont généralement désignées sous le terme d'aneuploïdie (BOWDEN - 1963 et AQUILAR - 1968).

I. MODE DE TRANSMISSION

Tous les auteurs admettent qu'il s'agit d'une affection autosomique récessive.

Pour ce qui est de la démonstration d'une hérédité autosomique, cela est assez simple. En consultant les observations de la littérature, on s'aperçoit que le nombre de garçons et de filles atteints s'équilibre à peu de choses près.

Le caractère récessif est peut-être un peu moins facile à démontrer. Nous ne reprendrons pas la brillante démonstration de DURAND dans sa thèse (27) qui a recensé 53 familles où il a trouvé 86 malades sur un total de 211 enfants. En appliquant la formule des mathématiciens LI et MANTEL, il trouve une fréquence de 0,305 avec un écart-type égal à 0,0395. Ce chiffre est assez proche de celui de 0,25 d'une hérédité récessive.

Si, comme conformément aux lois mendéliennes les enfants atteints homozygotes naissent généralement de parents normaux hétérozygotes, il faut signaler que de nombreux auteurs ont décrit l'un ou l'autre des signes cliniques ou biologiques chez les ascendants. Certains ont voulu en tirer l'hypothèse d'une hérédité dominante à expression variable. Mais les arguments sont peu convaincants.

Par contre, on peut considérer ces éléments comme des manifestations mineures liées à l'hétérozygotie. MARIE, PETERSON, AMMANN et SMEBY ainsi que SCHMID (108) plus récemment, font remarquer que les pères de leurs sujets ou parfois d'autres membres masculins de la famille présentent des télangiectasies oculaires ou cutanées, mais jamais ils ne signalent de signes neurologiques. GUAZZI et coll. (43) affirme également que c'est toujours le père ou les frères qui dans ses familles présentent une anomalie immunologique. Malheureusement cette donnée est contrebalancée par les études de GERBEAUX qui a décrit un déficit en IgM chez deux soeurs d'une de ses malades avec en plus et surtout un déficit en IgA chez la troisième soeur. De même, SHUSTER note une diminution importante du taux des IgA chez les cinq soeurs de ses deux malades. Aucune conclusion ne peut donc se dégager de ces données.

Les études génétiques n'ont d'ailleurs pas pu mettre en évidence un critère d'hétérozygotie. RIGAS (100) a étudié la transformation des lymphocytes chez les parents et a conclu que ce test, comme les autres, ne pouvait apporter aucune aide dans le dépistage des porteurs de la tare. KARITZKY (63) et Coll. ont eux étudié les sous-classes des immunoglobulines G : Gm (1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 17, 21). Les quantités de Gm(1) et de Gm(17) étaient considérablement réduites dans le sérum du père. Mais l'étude génétique conduisait au même phénotype chez les sujets atteints (deux enfants) et la fratrie saine (deux enfants également).

Un dernier argument pour une hérédité récessive est une fréquence assez grande de consanguinité qui multiplie la probabilité que les parents soient tous les deux hétérozygotes. GROSSI-BIANCHI (42) l'estime à 6%. DURAND (27) en étudiant 49 familles obtient un chiffre de consanguinité de 6,2 %, en précisant que ce résultat est probablement sous-estimé. Nous rappellerons pour terminer l'arbre généalogique de BALBI et Coll. qui présente trois proposants non frères avec six mariages consanguins (9).

2. ASPECTS CHROMOSOMIQUES

Les études chromosomiques sont restées longtemps négatives mais en 1966, HECHT remarquait pour la première fois, dans une fratrie où deux malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie étaient décédés de leucémie aigüe lymphoblastique, que le troisième frère également atteint d'Ataxie-Télangiectasie présentait une haute fréquence de cassures chromosomiques dans ses lymphocytes cultivés en présence de phytohémagglutinine. En 1967, GROPP et FLATZ confirment ces données. LISKER et COBO (73) retrouvent dans une culture de sang stimulée par la phytohémagglutinine sur soixante cellules examinées en métaphase, vingt-deux cellules avec des cassures chromosomiques (soit 36,6 %). Ils font alors une étude directe des cellules médullaires où ils observent également quatre cassures sur douze cellules utilisables examinées (soit 33,3 %). Ces anomalies ne sont donc pas absentes dans la moëlle osseuse et les fibroblastes comme l'avait

suggéré HECHT. PFEIFFER (94) notera chez deux enfants des populations cellulaires marquées par des chromosomes anormaux; il faut noter que ces deux sujets atteints sont les plus âgés de son étude. Il insiste en conclusion sur le fait qu'il reste à démontrer que les anomalies chromosomiques sont un fait général dans l'Ataxie-Télangiectasie. En effet de nombreux auteurs (UTIAN - ROSENTHAL - SCHUSTER - TERHEGGEN (126)) n'ont pas rencontré de modèles chromosomiques anormaux chez leurs malades. HECHT (48) publie en 1973 l'observation du premier malade où il a découvert la haute fréquence des cassures chromosomiques. Réexaminant les chromosomes de son sujet en 1968, il retrouve des cellules avec la même translocation qu'il avait notée dans une seule cellule en 1966. Il s'agit d'une translocation D/D avec caryotype ainsi établi : 46 XY t (Dq+, Dq-).

Des études chromosomiques vont s'échelonner sur 52 mois et montrer que la proportion des lymphocytes avec translocation va progressivement s'élever et atteindre des chiffres de 56 à 78 % de la population. Les cassures chromosomiques évolueront en sens inverse donc vers une diminution à des taux voisins des témoins. En fin d'évolution, apparaîtront des chromosomes dicentriques en assez forte proportion.

BOCHKOV (16) a réalisé une étude cytogénique très complète chez vingt-trois malades, étalée sur un peu plus d'un an. Des clones cellulaires marqués par un caryotype anormal étaient notés chez huit sujets. Les caryotypes étaient les suivants : 46, Dq- ; 46, t(Dq-Cq+); 46, t (Dq- Dq+) et 47, +C

Le taux des clones marqués était de 5 à 10% chez les différents patients et la proportion passait à 8 à 16 % au bout de douze mois.

Une autre constatation parallèle que fait BOCHKOV est l'excès de cassures qu'il rencontre dans les groupes C et D. Avant de conclure nous citerons les études très récentes de NELSON, BLOM et ARENS qui constatent chez leur patient une translocation 46, XY, t(X, I4) et aussi une évolution croissante du taux des cellules atteintes (de 70% à 90% un an plus tard) (89).

La conclusion de ce chapitre est en fait une question fort délicate. "Les clones marqués représentent-ils une
" étape vers la prolifération néoplasique lymphoïde pour
" laquelle les sujets atteints d'Ataxie-Télangiectasie sont
" prédisposés, ou bien alors la prolifération de clones
" anormaux et la malignisation chez de tels sujets sont-elles
" deux processus indépendants sur un fond de déficit immu-
" nitaire." (16)

ATAXIE TELANGIECTASIE

et

AFFECTIONS MALIGNES

La survenue fréquente d'une prolifération maligne chez les sujets jeunes atteints d'une Ataxie-Télangiectasie est maintenant bien connue. Dès 1961, BODER et SEDGWICK avaient attiré l'attention sur cette association. Nous nous bornerons ici à établir un relevé des observations de la littérature présentant cette association, pour étudier un peu plus loin dans notre travail les rapports qui peuvent relier ces données.

Nous distinguerons les affections lymphoréticulaires qui prédominent très nettement parmi les dégénérescences rencontrées.

Nous noterons ainsi :

- dix cas de leucémie aiguë lymphoblastique :

HECHT (1966) : 2 cas, FOIS (1966) : 2 cas,
HARLEY (1967), LAMPERT (1969) : 2 cas,
TALEB (1969), LEVIN (1971), HOERNI, VITAL et
DURAND (1971 et 1974) : 1 cas.

Nous pouvons y ajouter un cas possible de
BODER (1973). (66)

- six cas de maladie de Hodgkin :

BODER (1963), DUGOIS (1967), MORGAN (1968),
PABST (1972), SEELER (1973), et ARLEDGE (cité dans 13

- huit cas de réticulosarcome :

MURPHY (1965), MILLER (1967),
CHAPTAL (1967) : atteinte de la tête du fémur,
AGUILAR (1968), FEIGIN (1970), WALDMANN (1972),
et BODER (1963 et 1973) : 2 cas.

- huit cas de lymphosarcome :

PEREZ-SOLER (1964) : atteinte de l'os,
SMELBY (1966), CASTAIGNE (1966) : 2 cas,
GOTOFF (1967); MILLER (1969), LEVIN (1971) et
NEZELOF (1973).

- un lymphosarcome à petites cellules

PETERSON (1964)

- un sarcome à cellules rondes indifférenciées

BODER (1958)

- sept cas de lymphome malin

SZANTO (1971) : 3 cas, HARLEY (1967)
AGUILAR (1968), AREY (1971) et BODER (1973)

Par contre, nous n'avons colligé que neuf cas de
cancers d'autre nature :

- trois adénocarcinomes gastriques

SCHULER (1966), HAERER (1969) : 2 cas

- deux carcinomes baso-cellulaires cutanées

REED (1966) et LEVIN (1971)

- un épithélioma muco-épidermoïde de la glande

parotide : OCHS (1973) (cité dans 66)

- un dysgerminome ovarien

DUNN (1964)

- un médulloblastome cérébelleux

SCHUSTER (1966)

- un gliome kystique frontal

YOUNG (1964)

En ajoutant notre observation, nous arrivons à un
total de 52 cas. Il semble bien que l'incidence de la

malignité puisse être estimée à 10 % des cas comme l'écrivait HOERNI en juin 1974 (130), peut-être même légèrement supérieure. Cette fréquence anormalement élevée des cancers chez les malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie ne peut être fortuite. Une autre remarque importante est la fréquence également importante d'affections malignes dans les familles de ces malades (LAMPERT, PETERSON, UTIAN et HOERNI (54) que nous retrouvons dans notre observation n° 2.

P H Y S I O - P A T H O L O G I E

ANOMALIES CONGENITALES

ET CANCER

On sait que la fréquence des tumeurs en général ou d'un type particulier de tumeur varie considérablement selon les espèces. Cette importance de la constitution génétique est apparue clairement chez la souris grâce à l'observation chez ces dernières d'individus génétiquement identiques. L'étude de la fréquence comparée des cancers chez les humains jumeaux monozygotes est en accord avec ces notions.

Nous allons donc maintenant envisager les différentes associations de cancer et de malformations congénitales au sens large, c'est à dire constatées à la naissance et/ou héréditaires.

I ANEUPLOIDIE ET LEUCEMIE

A- L'association la plus fréquente et hélas bien connue est la séquence Mongolisme ou Trisomie 21 - Leucémie aiguë. KRIVIT et GOOD (139) avaient noté la survenue fréquente de leucémies chez ces sujets bien avant que LEJEUNE, TURPIN et GAUTHIER ne décrivent chez eux un caryotype à 47 chromosomes par trisomie 21.

Il semble actuellement que cette éventualité soit de 16 à 20 fois plus fréquente que chez les autres enfants.

Il est très tentant de faire le rapprochement avec la leucémie myéloïde chronique avec son chromosome Philadelphie dont la spécificité est aujourd'hui unanimement admise. Cet élément anormal qui n'est en fait qu'un chromosome 21 qui a perdu une grande partie de ses bras longs

a été signalé pour la première fois en 1960 par NOWELL et HUNGERFORD (cités dans 134). Mais il faut tout de suite ajouter deux choses qui empêchent d'en tirer une conclusion. Ce chromosome Philadelphie ne se rencontre pas dans les leucémies aiguës myéloblastiques, sauf exceptions sans doute reliées à la L M C. D'autre part la leucémie aiguë du trisomique 21 est rarement du type myéloïde (DUBOIS cité dans 56).

B - IMBERT (56) cite de nombreux auteurs ayant rapporté des leucémies au cours d'aneuploïdies diverses : trisomie D syndrome de Klinefelter, mosaïque XY / XXY ou encore mosaïque XO / XXX.

ANOMALIE CONGENITALE ET AFFECTION MALIGNE (autre que leucémie)

Certaines malformations congénitales ont la particularité de s'associer préférentiellement aux tumeurs de WILMS (néphroblastomes) et les enfants qui en sont porteurs constituent une population à haut risque. Ces malformations sont :

- I - l'hémihypertrophie corporelle, parfois limitée à un membre ou à la face (FRAUMENI)
- 2 - l'aniridie (625 fois plus fréquente que dans la population générale) souvent associée à une microcéphalie avec retard mental et une oreille malformée (WOODARD)
- 3 - des malformations uro-génitales telles que l'hypospadias ou rein unique ou en fer à cheval (DENYS - SCHWEISGUTH). Ces auteurs sont cités dans (142).

Nous évoquerons maintenant tout un groupe d'affections que J.M. ROBERT (cité dans I46) a rassemblé sous le terme d'histodysplasies ou de malformations tissulaires dont il nous semble intéressant de faire un bref rappel du fait d'un dénominateur commun à toutes ces maladies (outre leur caractère d'origine génétique défini par J.M.ROBERT (141)) : la tendance néoplasiante.

Nous commencerons par les neurectodermoses où nous inclurons deux des trois phacomatoses types plus une autre dysplasie à tendance blastomateuse.

Ce sont :

I - la neurofibromatose de Von RECKLINGHAUSEN.

Cliniquement elle associe dans sa symptomatologie complète : un syndrome cutané (molluscums, naevi, et taches "café au lait"), un syndrome nerveux (neurinomes et tumeurs nerveuses diverses, gliose et hétérotopies peut-être à la base de la débilité et de la comitialité parfois rencontrées.), un syndrome tumoro-viscéral ainsi que parfois un syndrome ophtalmologique. Surtout " la maladie semble favoriser " la carcinogénèse, non seulement aux dépens d'éléments " dysplasiques neurectodermiques (surtout les neuro- " fibromes cutanés ou sous-cutanés volumineux et les " tumeurs nerveuses centrales : fibrosarcome ou " schwannome malin) mais aussi d'éléments d'autres " feuillets normaux. Les " xantholeucémies " du nour- " risson sont classiques (ROGER, FREUD, BERNHEIM, ROYER) " et la fréquence des cancers paraît plus élevée que " dans la population normale. "(I46)

2 - la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE

Les signes peuvent être groupés ou plus souvent dissociés donnant des formes frustes. L'atteinte du système nerveux central domine le tableau clinique (troubles mentaux le plus souvent à type de retard intellectuel et d'épilepsie). Les signes cutanés ne sont présents qu'une fois sur deux : les plus caractéristiques sont les adénomes sébacés de Pringle et les tumeurs péri-unguéales de Koenen. La dégénérescence consiste " en " "tumeurs centrales" intraventriculaires, qui sont des " spongioblastomes ou des astrocytomes à cellules " géantes au sein desquelles on a décrit des inclusions " nucléaires " (146).

3 - La mélanose neuro-cutanée de VAN BOGAERT

dégénère en mélanome malin au niveau de la mélanose méningée et encéphalique en donnant soit des tumeurs parenchymateuses, soit une véritable carcinomatose neuro-méningée. (146)

De même que dans les neurectodermoses, une certaine tendance néoplasiante peut se rencontrer

- dans des ectodermoses,
 - carcinomes de la génodermatose scléto-atrophiante
 - et kérato-dermique ou de la naevomatose baso-cellulaire
 - (syndrome de Gorlin-Gotz - 1960)
- dans des entodermoses,
 - cancers de la polypose recto-colique ou du syndrome

de Gardner, dégénérescence beaucoup moins fréquente dans le syndrome de Pentz - Jeghers

- dans des mésodermoses,

chondrosarcomes de la chondromatose multiple ou de la maladie exostosante.

hémangiosarcomes de l'hémangiomatose disséminée ou du syndrome de Maffucci.

Deux groupes de maladies qui entrent dans le cadre de notre chapitre ne seront que cités maintenant. En effet ils feront l'objet des chapitres suivants car du fait de leurs caractéristiques, ils débouchent sur des horizons étiologiques plus vastes.

Nous parlons :

- d'une part des déficits immunologiques héréditaires graves tels le syndrome de WISKOTT-ALDRICH, les agammaglobulinémies congénitales ou encore le syndrome de CHEDIAK - HIGASHI.
- d'autre part d'affections héréditaires particulières regroupées sous le vocable de "chromosomal breakage syndromes" et qui sont l'anémie de FANCONI, le syndrome de BLOOM et le xeroderma pigmentosum.

A ce stade de notre analyse, il semble bien que l'association de malformations congénitales et d'affections malignes revêt dans certains cas une fréquence qu'on ne peut attribuer au seul hasard. On est amené à s'interroger sur la nature possible des rapports possibles entre

anomalie génétique et cancer. Il nous semble prématuré de formuler des hypothèses sans avoir étudié l'aspect immunologique des affections malignes, compte tenu de la place primordiale que tient cet aspect dans l'Ataxie-Télangiectasie

Il existe tout un faisceau d'arguments pour affirmer qu'il existe des rapports entre immunité et cancer, mais aussi entre troubles immunologiques et cancer ce qui est plus intéressant pour notre étude.

HOTE ET CANCER

L'intitulé de notre paragraphe nous est dicté par une phrase de SOUTHAM (citée par IMBERT (56)) :

" toute considération immunologique vue dans l'optique
" du cancer, implique ipso facto que l'hôte ne soit pas
" nécessairement le support et la victime passive de la
" tumeur mais puisse réagir à sa présence."

Nous allons donc envisager successivement la cellule cancéreuse et son hôte.

La transformation maligne d'une cellule s'accompagne de modifications de sa membrane cellulaire. Celles-ci se traduisent notamment par l'apparition de nouveaux déterminants antigéniques. Hélas cette étude des néo-antigènes est difficile chez l'homme. Cependant on a pu reconnaître la présence d'antigènes embryonnaires sur des tumeurs humaines, et même dans la circulation de sujets porteurs de tumeurs tels l'alpha-foeto-protéine ou l'antigène carcino-embryonnaire. Malheureusement ces antigènes ne sont pas spécifiques et on a pu les rencontrer à des taux relativement élevés dans des affections non cancéreuses

comme l'hépatite virale pour le premier ou la pancréatite alcoolique, la bronchite chronique pour le second.

" Il est impossible de savoir si la "réapparition"
" de ces antigènes au cours de certains cancers résulte
" de la dérégulation d'une zone du génome normalement
" silencieuse ou si elle est le fait de cellules-souches
" persistantes ayant subi la transformation cancéreuse".(24)

Par ailleurs, on a pu mettre en évidence des antigènes liés aux virus tels les antigènes caractéristiques du virus Epstein Barr qui provoque le sarcome de Burkitt et le cancer du naso-pharynx d'Extrême-Orient.

La réponse immunitaire de l'hôte comporte deux volets : l'un cellulaire, l'autre humoral agissant ici en synergie, là de manière antagoniste.

L'immunité à médiation cellulaire a pu facilement être mise en évidence. Les animaux thymectomisés ont une sensibilité élective aux tumeurs malignes. On peut conférer une immunité anti-tumorale spécifique à un animal sain, par transfert de petits lymphocytes provenant d'un animal isogénique porteur de la tumeur. Cet effet est aboli par la suppression sélective des cellules T; confirmant l'existence d'un phénomène thymo-dépendant.

L'immunité humorale est bien connue depuis longtemps. Cependant si la présence d'anticorps est très fréquente et a été très vite découverte, leur rôle reste encore très discuté. S'ils peuvent avoir parfois une action protectrice

(par exemple celle d'éviter l'extension métastatique), ils n'ont le plus souvent aucun rôle de défense et ne représentent qu'un témoin de la prolifération. Par contre, certains anticorps dits bloquants pourraient entraîner un effet nocif, dit de facilitation immunologique en empêchant l'immunité cellulaire d'agir par impossibilité de contact entre la cellule cible et la cellule thymo-dépendante effectrice.

SYNDROMES IMMUNODEFICITAIRES ET TENDANCE NEOPLASIQUE

S'il est indiscutable que l'hôte possède des défenses anti-cancer (cependant nous ne nous attarderons pas sur les quelques cas signalés de régression spontanée du cancer car l'interprétation en est fort malaisée), d'un autre côté " des bilans pratiqués chez des cancéreux ont montré " un affaiblissement des défenses immunitaires (MATHE) ". (cité dans 56)

A ce propos, dans un ordre d'idée assez voisin, on pense immédiatement à la maladie de HODGKIN. Depuis longtemps, l'existence de désordres immunologiques est soupçonnée du fait de l'association fréquente Hodgkin- Tuberculose avec réactions tulerculiniques négatives. Le déficit immunitaire est caractérisé par une atteinte élective de l'immunité à médiation cellulaire (I48). Il apparaît acquis, variable avec le type histopathologique du Hodgkin (I47) et parallèle aux fluctuations évolutives de la maladie, tendant à disparaître en période de rémission. (I44)

La leucémie lymphoïde chronique est une autre hémopathie maligne assez remarquable sur le plan immunologique du fait :

- 1 - d'une association fréquente à un cancer épithélial qui peut précéder, être simultané ou suivre, à peu près dans les mêmes proportions.
- 2 - de l'existence assez courante (40% des cas) de déficits en immunoglobulines.
- 3 - et de l'apparition également assez élevée de phénomènes d'auto-immunisation (en particulier anémie hémolytique dans 20 % des cas) (143).

On retiendra également l'incidence élevée des tumeurs ou lymphomes dans de nombreuses situations de déficit du système lymphoïde thymo-dépendant, acquis, spontané ou induit. Il en est ainsi chez les vieillards dont les défenses immunitaires diminuent avec l'âge, chez les sujets sous traitement immuno-suppresseur prolongé (ex. les transplantés ou les malades traités pour polyarthrite ou collagénose - PENN - HOERNI et LAPORTE - 1970) (auteurs cités dans 27), ou bien encore expérimentalement chez les animaux ayant subi une thymectomie néo-natale.

Dans ces derniers cas, le déficit immunitaire est primitif et il est tentant de conclure qu'il induit la tumeur. Nous connaissons d'ailleurs un certain nombre d'autres syndromes pathologiques immuno-déficitaires humains sûrement primitifs qui semblent prédisposer à la survenue de néoplasies.

- Dans l'agammaglobulinémie liée au sexe de BRUTON, à côté d'autres complications comme les manifestations auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) on peut citer des leucémies (environ 5 % des malades (24)).
- L'hypogammaglobulinémie à début tardif s'associe à une affection maligne dans environ 8 % des cas (thymomes-sarcomes (137)).
- Dans le syndrome de WISKOTT-ALDRICH, on note la survenue de complications néoplasiques, surtout lymphoréticulaires, dans également environ 8 % des cas (24).
- En ce qui concerne le syndrome de CHEDIAK-STEINBRINK-HIGASHI, la phase terminale accélérée "lymphome-like" ne correspond-elle pas à un équivalent néoplasique ? NEZELOF se demande si cette infiltration lympho-histiocytaire diffuse n'est pas très proche, voire identique à la lympho-histiocytose ou réticulose familiale décrite par NELSON (90). Par contre BLUME et WOFF (15) ne pensent pas devoir l'interpréter comme étant maligne.

PROBLEMES POSES PAR LES PHENOMENES AUTO-IMMUNS

L'Ataxie-Télangiectasie comme un bon nombre de maladies immuno-déficientes s'accompagne de phénomènes auto-immuns. (90 et 71) Une recherche d'auto-anticorps faite par AMMANN et HONG (6) a révélé qu'il existait chez huit malades sur dix-huit un ou plusieurs des anticorps suivants : anti-thyroglobuline, anti-muscle lisse, anti-muscle strié, anti-membrane cellulaire, anti-membrane basale tubulaire, anti-mitochondrie,

anti-bile canaliculaire ou anti- IgG . Par ailleurs, nous avons déjà parlé de la présence d'anticorps anti- IgA (STROBER).

Dans un autre ordre d'idée, IMBERT dans sa thèse (56) cite un certain nombre d'auteurs qui ont colligé des associations d'affections auto-immunes et d'affections malignes. Cependant il ajoute, en citant OLEINICK comme référence, qu'une plus grande fréquence d'apparition de leucémie et lymphome au cours d'affections auto-immunes n'est pas prouvée. Nous voulons quand même rappeler ici un fait déjà signalé : l'association très fréquente L. L. C. et anémie hémolytique auto-immune, mais ce cas est sans doute mal choisi car l'anémie est le plus souvent secondaire. Nous verrons au moment des hypothèses étio-pathogéniques ce que nous pouvons en penser.

Nous étudierons ici trois maladies que GERMAN (37) a regroupées sous le terme de " chromosomal breakage syndrome ". Elles ont en commun :

- I - une grande incidence de cancers
- 2 - une instabilité chromosomique particulière manifestée par une augmentation des dislocations et des réarrangements des chromosomes,
- 3 - et de plus leur mode de transmission identique : autosomique récessif.

L'ANEMIE DE FANCONI

Sur le plan hématologique, la maladie réalise une anémie isochrome chronique à caractère aplasique, à laquelle s'associent une leuco-neutropénie et une thrombopénie. L'appauvrissement médullaire porte également sur les trois lignées.

La constatation de malformations évidentes aide le plus souvent à faire le diagnostic. Il existe presque toujours une hyperpigmentation brune, parfois des télangiectasies, qui se développent " principalement sur la face et le cou " (dyskératose congénitale de Zinber - Cole - Ongman). Un symptôme caractéristique est l'aplasie des os de la main et surtout du pouce qui est raccourci ou même absent ; l'aplasie peut aussi toucher le radius. Le retard de croissance

aussi bien intra-utérin que post-natal et la micro-céphalie sont habituels, de même le retard mental est courant. Si la puberté est atteinte, on observe une insuffisance gonadique. On peut parfois noter des malformations rénales, cardiaques ou auriculaires ainsi qu'un strabisme ou une surdité.

GERMAN (37) signale que " des leucémies et probablement d'autres formes de cancers surviennent dans "une proportion indéterminée mais apparemment plus "élevée que normalement". De plus, alors que FANCONI en 1967 discutait de la possibilité d'un risque élevé de cancer chez les hétérozygotes, SWIFT en apportait la preuve en 1971 (145).

SCHROEDER et KURTH (1971) (cités dans 37) ont fait des études cytogénétiques dans cette maladie. Ils ont montré qu'une instabilité chromosomique remarquable était présente aussi bien dans les lymphocytes en culture, que dans les cellules de la moelle osseuse et également dans les fibroblastes de la peau (GERMAN et CRIPPA - 1966). On rencontre un nombre élevé de cassures chromatidiennes et de " gaps " avec également une augmentation des échanges entre chromatides et des réarrangements (37) mais peut-être moindres que dans le syndrome de BLOOM dont nous allons parler.

LE SYNDROME DE BLOOM

Il associe un nanisme et un syndrome cutané (la poïkilodermie congénitale, 146), photosensible.

Typiquement les lésions cutanées consistent en un érythème télangiectasique disposé en ailes de papillon sur le nez et les joues associé à des taches achromiques ou café au lait souvent en grand nombre, (on avance comme explication possible de ces taches des phénomènes de " crossing- over " au niveau des cellules pigmentaires). Parfois les lésions sont réduites, représentées uniquement par quelques télangiectasies des lèvres. A l'occasion, on pourra aussi noter d'autres désordres cutanés tels que psoriasis ou même acanthosis nigricans.

Le retard de croissance est sévère à la fois intra- utérin et post-natal. Le poids de naissance à terme est en général inférieur à 2000 grammes et la taille adulte ne dépasse jamais 150 centimètres. Ce nanisme est harmonieux, bien proportionné avec cependant dolichocéphalie et étroitesse du visage.

GERMAN (37) rappelle qu'il existe un déficit sévère de l'immunité. En effet les immunoglobulines IgA et IgM sont habituellement diminuées et les réactions d'hypersensibilité retardée sont affaiblies (48).

Un autre fait nous importe au plus haut point : c'est le trouble cytogénétique frappant de ce syndrome. Il est retrouvé dans les lymphocytes en culture et les fibroblastes de la peau ; il a été noté une fois in vivo dans la moelle osseuse.

" La lésion cytogénétique la plus caractéristique
" est la " quadriradial configuration " (Qr de type 1)
" dans laquelle le segment distal d'une chromatide
" apparaît s'être échangé avec un segment semblable
" d'une chromatide appartenant à un chromosome homo-
" logue, les points d'échange ayant été apparemment
" les mêmes sur les deux chromatides" (37) . On peut
également observer d'autres anomalies : autres types
de Qr, inter-échanges complexes, chromosomes dicen-
triques, fragments acentriques ou chromosomes avec
lésions chromatidiennes variées. Il est intéressant
d'ajouter que le même auteur a observé, chez les hété-
rozygotes " obligés " pour le gène du chromosome de
BLOOM, plus de réarrangements chromosomiques qu'il en
existe habituellement chez les sujets normaux.

En 1973, on recensait 48 cas de syndrome de Bloom
et un cancer était apparu chez huit de ces malades ;
ce qui fait une fréquence de cancer de 16,5 %. Il
s'agissait dans 4 cas d'une leucémie, dans les 4 autres
cas de tumeurs solides.

Nous ne pouvons pas conclure sur ces deux maladies
sans rappeler une particularité étudiée par HIGURASHI et
CONEN (52) . En effet l'anémie de Fanconi et le syndrome
de Bloom de même que l'Ataxie-Télangiectasie présentent
une radio-sensibilité chromosomique beaucoup plus importante
que des sujets témoins. Dans ces trois syndromes, après
une exposition à 100 rads d'échantillons cellulaires, le

nombre de chromosomes dicentriques et en "anneau" ainsi que le nombre de cassures chromosomiques par cellule est significativement plus élevé que chez les témoins ; par contre si le nombre des délétions est aussi plus élevé, il ne l'est pas de façon significative. Les auteurs concluent que l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom et l'Ataxie - Télangiectasie ont une haute sensibilité aux agents " mutagènes ". Ils font remarquer qu'il est prudent d'éviter autant que possible les examens radiologiques chez ces enfants.

LE XERODERMA PIGMENTOSUM

est une affection rare, héréditaire, apparaissant dès le jeune âge sous l'influence des rayons solaires. La peau des homozygotes apparaît normale à la naissance. Progressivement mais inexorablement, sous l'influence du soleil, les lésions cutanées s'aggraveront. En général les lésions apparaissent avant trois ans ; elles sont d'abord caractérisées par un érythème et des taches pigmentaires des téguments, puis viennent la sécheresse et l'atrophie de la peau, plus tard les télangiectasies et les taches dépigmentées. Les yeux sont atteints et on peut noter une atteinte des paupières ou des ulcérations de la cornée ; la photophobie peut être intense ; la cécité n'est pas exceptionnelle. Cependant le mauvais pronostic est lié à l'apparition de tumeurs cutanées malignes qui entraînent la mort dans l'enfance ou l'adolescence. GERMAN a également rapporté dans cette maladie (37) la présence de

clones pseudo - diploïdes dans les fibroblastes de la peau, constitués de translocations apparemment équilibrées, sans pourtant qu'on y voie, comme dans les deux syndromes précédemment décrits, une élévation du taux des cassures chromosomiques. (48)

Enfin nous n'oublierons pas que JACOBS et coll. (59) ont rapporté un cas d'agammaglobulinémie de type Suisse (athymolymphoplasie) où ils ont trouvé une augmentation de fréquence des cassures chromosomiques (4 à 9 % contre 0 à 5% pour les témoins). Dans ce cas, il s'agissait de cassures du type chromatidienne et aucune figure complexe n'a été rencontrée. Par ailleurs nous devons encore signaler deux choses à propos de cette maladie. GOLDMAN (cité dans 56 et 27), y a décrit les lymphomes. Mc KUSICK et CROSS (cités dans 81 et 27), ayant observé cette maladie associée à l'Ataxie-Télangiectasie dans deux familles appartenant à un groupe ethnique relativement restreint (Old Order Amish), se demandent " si les deux maladies ne correspondraient pas à l'expression différente d'un seul gène ".

Au terme de cette revue, mis à part sans doute l'anémie de Fanconi et le xéroderma pigmentosum, nous sommes amenés à constater que dans les divers syndromes étudiés, il doit probablement exister des relations qui unissent entre elles perturbations génétiques, chromosomiques, immunitaires et dégénératives.

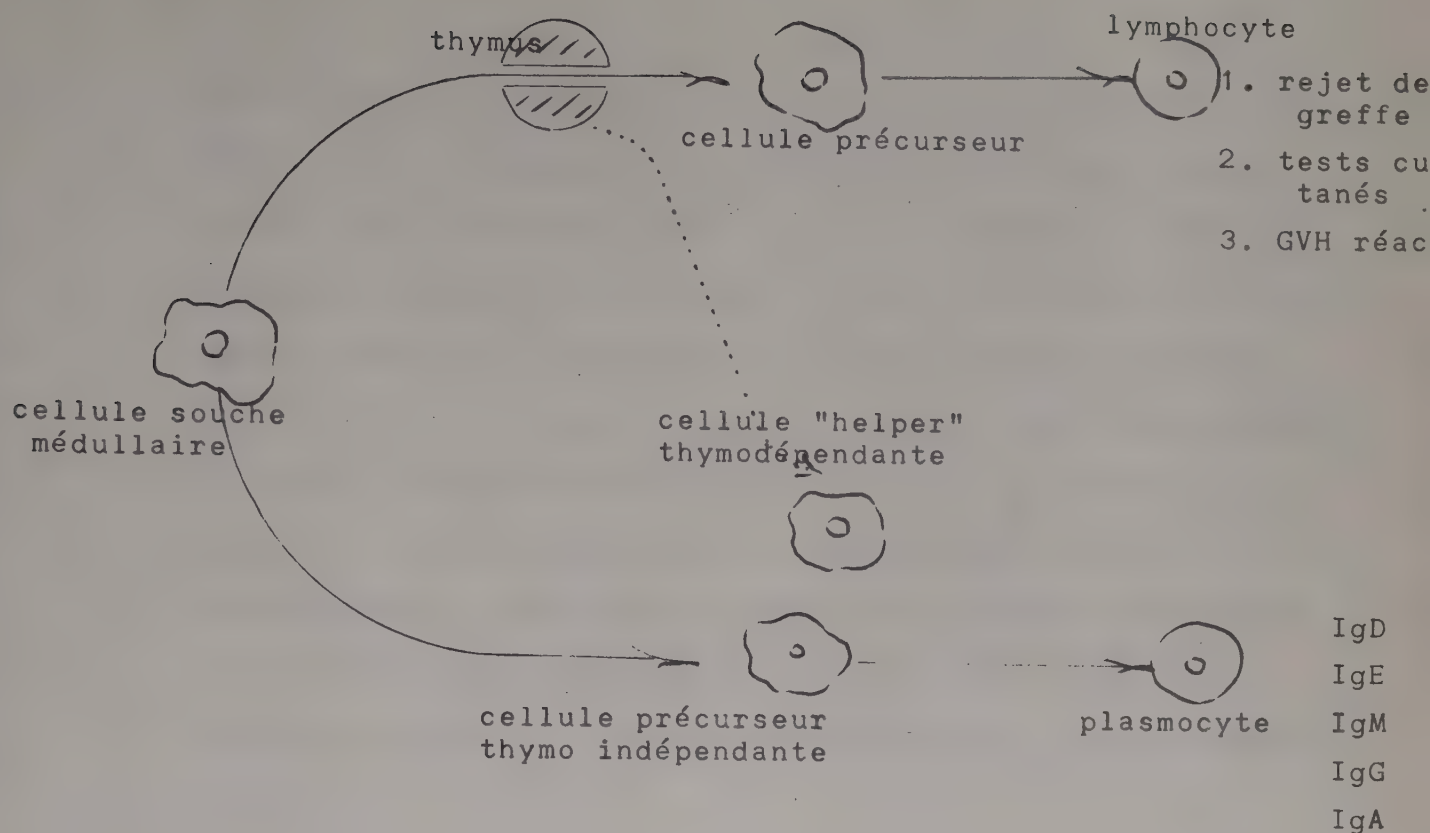
HYPOTHESES ETIO - PATHOGENIQUES

Au cours de ce chapitre, nous essayerons d'envisager le primum movens du déficit immunologique d'analyser les rapports qui peuvent unir immunité, chromosomes et cancer et d'expliquer le pourquoi des anomalies neurologiques et cutanées.

Nous ne reviendrons pas sur les rapports qui peuvent exister entre les infections répétées et le déficit immunitaire. En effet, avec Mc FARLIN, STROBER et WALDMANN et au vu de tout ce que nous avons rapporté et développé précédemment, il semble que nous puissions conclure que l'état clinique, sur le plan infectieux, des malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie ne dépend pas d'un seul paramètre mais du degré et de la simultanéité de l'atteinte des deux systèmes immunitaires (81). Nous voudrions à ce propos, pour terminer, citer une phrase de NEZELOF : " Si les deux " systèmes immunitaires se complètent, il semble que l'immu- " nité cellulaire la première en date dans l'ontogénèse et " la phylogénèse tiennent sous sa dépendance le développement " et l'efficacité de l'immunité humorale " (90).

Causes possibles du déficit immunitaire

Nous reprendrons ici un schéma de Mc FARLIN qui semble tout à fait en rapport avec les idées de NEZELOF dont nous venons de nous faire l'écho. Ce schéma indique comment se différencient les différentes cellules qui participent à la réponse immunitaire.



La première explication envisagée par Mc FARLIN est un défaut partiel de la cellule-souche dont la différenciation ne pourrait aller jusqu'à la cellule productrice d'IgA. Si cette hypothèse peut trouver quelques justifications dans les études phylogénétiques qui nous ont appris que l'immuno-globuline A est la dernière à apparaître dans l'évolution, elle méconnaît tous les travaux concernant le thymus dans l'Ataxie-Télangiectasie, en particulier ceux de PETERSON.

Une seconde explication conduit à envisager comme cause du déficit immunitaire un trouble partiel du développement et de la fonction du thymus. Les données anatomo-histologiques que nous avons étudiées vont en ce sens. Les travaux de GOOD (cité dans 6) en particulier chez le lapin ont

montré que la thymectomie néo-natale, si elle donnait bien sûr un déficit immunitaire cellulaire, entraînait aussi parfois une diminution des taux d'IgA. AMMANN et HONG (6) admettent que le trouble thymique est à l'origine du déficit immunitaire conduisant aussi bien au tableau infectieux qu'aux phénomènes auto - immuns (maladie auto - immune des souris N Z B après thymectomie - EAST et de SOUSA (cité dans 6). Cette explication n'est pourtant pas tout à fait satisfaisante ; en effet les malades atteints du syndrome de DI-GEORGES qui ont une absence congénitale de thymus n'ont pas perdu la possibilité de fabriquer des immunoglobulines A.

Une troisième explication possible des désordres rencontrés dans l'Ataxie-Télangiectasie semble actuellement avoir la faveur des auteurs - Mac FARLIN (81) WALDMANN et Mac INTIRE (131) TROUILLAS (146) - Le trouble primitif serait un défaut de développement de la différenciation tissulaire au niveau des feuillets embryonnaires. PETERSON avait émis l'hypothèse d'un trouble primaire du mésenchyme : défaut d'induction mésenchymateuse interdisant donc la transformation lymphoïde du thymus. Il semble que nous puissions ajouter qu'il existe certainement aussi un défaut du feuillet entoblastique. En effet WALDMANN (131) a constaté dans un groupe de malades atteints d'Ataxie - Télangiectasie une augmentation de l'alpha-foetoprotéine sérique au-dessus de 30 ng/ml chez tous les sujets. SIMONS et HOSKING ont confirmé ces résultats chez d'autres malades (118). Il y aurait donc dans l'Ataxie-Télangiectasie au moins un organe non

lymphoïde : le foie, qui serait incomplètement développé. L'anomalie primaire dans l'Ataxie - Télangiectasie serait donc une interaction défectueuse entre les lignées germinatives de l'entoderme et du mésoderme. Cette hypothèse permet facilement d'expliquer le non-développement du thymus et n'est pas incompatible avec l'atteinte du système immunitaire humoral dont les cellules effectrices sont intimement liées aux tissus dérivant de l'intestin primitif. Nous verrons tout à l'heure qu'il n'est pas difficile d'imaginer qu'il puisse y avoir une atteinte de l'ectoderme, réalisant ainsi une polydysplasie (I46).

Hypothèses de la carcinogénèse

Au terme de la revue que nous avons réalisée, nous sommes amenés à constater que deux types de perturbations entraînent une prédisposition particulière à la survenue de néoplasies : les maladies héréditaires ou congénitales et les syndromes immuno-déficitaires. Mais ce sont en fait les anomalies chromosomiques rencontrées dans l'Ataxie-Télangiectasie qui retiennent notre attention. En effet ce troisième fait réuni aux deux autres donne dans deux maladies : l'Ataxie - Télangiectasie et le syndrome de Bloom une incidence particulièrement élevée de cancers. On note respectivement des fréquences d'un peu plus de 10 % pour la première et d'environ 16,5 % pour la seconde. Il est donc probable que ces anomalies aient des répercussions sur l'oncogénèse.

Nous rappellerons que l'on considère actuellement qu'il existe deux stades dans la carcinogénèse : un stade d'initiation et un stade de promotion.

Dès lors, on peut se demander si l'oncogénèse n'est pas engendrée par les aberrations chromosomiques pour lesquelles FIALKOW (135) suggère une génèse immunologique. Mais à ce niveau les faits sont souvent assez contradictoires et il paraît difficile d'affirmer que les désordres immunologiques ou les affections auto - immunes (comme a tenté de le démontrer FIALKOW) prédisposent aux anomalies chromosomiques. En effet la majorité des syndromes immuno-déficitaires primitifs ne s'accompagne pas d'anomalies caryotypiques, tout au moins actuellement décelables. Cependant il reste probable que le trouble immunologique puisse jouer un rôle dans l'oncogénèse, mais à un autre stade comme nous le verrons tout à l'heure, ou par l'intermédiaire d'un autre facteur tel qu'un virus (ATKIN cité dans 56). En effet HECHT (48) écrit qu'il est convaincu que la "cassure" (breakage) chromosomique et la tendance à ce que de nouveaux clones de lymphocytes surgissent sont intimement reliées au risque de néoplasie inhérent à l'Ataxie - Télangiectasie. Cependant il reconnaît qu'il reste encore à bien comprendre comment tous ces faits se relient. BOCHKOV (16) ne semble pas aussi convaincu et insiste pour dire qu'il n'y a aucun fait convaincant pour accepter la parenté " break - anormal clone - malignancy ". Il écrit qu'on peut très bien expliquer la formation de clones anormaux et la formation de cancers comme deux processus indépendants assujettis tous les deux au déficit immunitaire primaire.

L'intervention d'un virus pour relier les deux maillons de la séquence troubles immunitaires - affection maligne serait une hypothèse satisfaisante d'autant que la liaison pourrait se faire par l'intermédiaire des anomalies chromosomiques. C'est une hypothèse qui résulte également des travaux de FIALKOW (135). Si l'étiologie virale a été établie pour de nombreuses tumeurs animales (56), en pathologie humaine les faits sont moins précis. Les travaux de MILLER et TORADO (cités dans 37 et 27) qui ont étudié la transformation de fibroblastes prélevés chez des mongoliens et des sujets porteurs de trisomie E ou d'anémie de FANCONI ont permis de constater que la transformation maligne des cellules sous l'action du virus oncogène SV 40 est de 3 à 50 fois plus importante qu'avec une culture de fibroblastes sains. Cependant il faut faire deux remarques : d'une part il s'agit de constatations in vitro, se passe-t-il la même chose in vivo ? ; d'autre part ces maladies ne présentent pas de déficit immunitaire. Par contre, WHITE (149) a trouvé, en microscope électronique, des particules virales dans les leucocytes du sang circulant de deux malades présentant un syndrome de CHEDIAK - HIGASHI et qui moururent de lymphome. On ne pourrait conclure sans parler du lymphome de BURKITT. On pense en effet que le cancer est probablement d'étiologie virale et surviendrait à la suite d'une défaillance des réactions immunitaires due à une infection chronique parasitaire, en particulier malarique (56). Ainsi, de même qu'on peut plus ou moins relier trouble immunitaire et cancer, on pourrait peut-être associer virus et cancer. Mais dans les deux cas si le troisième élément est parfois présent, il ne semble pas strictement indispensable.

GERMAN (37) en 1973, étudiant les désordres génétiques associés à une instabilité chromosomique et une tendance au cancer (ces désordres regroupent les trois syndromes étudiés au chapitre précédent et l'Ataxie-Télangiectasie) arrive à une conclusion à peu près identique à celle de HECHT (48) et infirme les hypothèses de BOCHKOV (16). Il écrit que quelle qu'en soit la cause, l'apparition d'un "marker" ("marqueur" ou clone marqué) doit être d'une manière ou d'une autre d'importance dans l'apparition d'un cancer. Deux des syndromes étudiés n'ayant pas à l'évidence de déficit immunologique, nous ne pouvons donc relier ceci à cela, comme le fait BOCHKOV. Les hypothèses de GERMAN sont surtout intéressantes en ce qu'elles semblent démontrer la notion de terrain (background for cancer) depuis longtemps soupçonnée. En effet si la fréquence de chacun des syndromes est très faible, environ 1 sur 1 million, la fréquence des porteurs de chaque gène est de 1 sur 500. Ainsi, une personne sur 125 dans la population générale peut avoir un des quatre gènes envisagés; et si, par ailleurs, il existe plusieurs gènes avec un effet similaire sur la stabilité chromosomique, on arrive facilement à un pourcentage de porteurs de tels gènes aussi important que l'incidence du cancer dans la population. Si cette démonstration paraît assez satisfaisante sur le plan théorique, il est difficile d'imaginer qu'elle puisse tout expliquer. En effet le cancer chez l'homme s'il est polygénique, est encore plus sûrement multifactoriel. GERMAN (37) ajoute d'ailleurs lui-même qu'il est bien connu que certains agents chimiques peuvent exposer à une instabilité chromosomique. Il rapporte aussi que, dans certaines populations qui ont été

exposées à des radiations importantes (en particulier bombe atomique), on a noté une instabilité chromosomique augmentée, des clones pseudo-diploïdes non malins et une fréquence élevée, bien documentée, de cancers.

Nous avons tout à l'heure signalé que le déficit immunitaire pouvait jouer un rôle dans la carcinogénèse au stade de la promotion. En effet, l'insuffisance immunitaire pourrait favoriser la multiplication de cellules transformées. Elle correspondrait à une diminution de la vigilance des dispositifs chargés de faire respecter l'intégrité de l'organisme. Ainsi, les cellules cancéreuses (avec comme nous l'avons vu leurs nouveaux déterminants antigéniques) ne seraient pas éliminées du fait d'un défaut d'inhibition allogénique et ou d'un trouble du système de contrôle probablement thymique (surveillance immunologique - BURNET). Cette dernière explication permet à NEZELOF (90) de dire que

" la faillite ou l'absence du système de contrôle pourrait engendrer, entre autres, deux conséquences fâcheuses : la prolifération de cellules non alignées, donc susceptibles de réagir entre elles et avec leurs voisines, créant des maladies auto-immunes, et l'apparition et le développement de clones tumoraux. "

IMBERT dans sa thèse (56) fait remarquer à juste titre que dans les déficits immunologiques primitifs on est le plus souvent en présence de lymphome. Il se demande en conséquence, en s'appuyant sur les travaux de SCHWARTZ et les conclusions de TYLER (auteurs cités par lui), s'il ne serait pas

possible d'expliquer la survenue des lymphomes par une réaction de type Graft - Versus - Host - Réaction.

Les néoplasmes du tissu lymphoïde se développeraient ainsi en deux phases : dans la première phase, une cellule immunologiquement compétente subit une mutation qui aboutit à la perte d'un antigène d'histocompatibilité, dans la seconde les cellules normales interviennent comme stimulus antigénique des cellules immunologiquement compétentes anormales.

Ainsi donc nous en sommes réduits à constater que les explications pour la carcinogénèse sont fort diverses et sans doute toutes plus ou moins vraies. Nous nous garderons de conclure définitivement sur un sujet si difficile dont les inconnues font et feront encore l'objet de maints travaux.

Pathogénie des signes neurologiques

Actuellement nous pouvons envisager deux explications. Ou bien on essaie de les relier au trouble immunitaire et nous verrons comment, ou alors on les intègre avec TROUILLAS (146) dans le cadre d'une histodysplasie neuro-ectodermique élément particulier de cette polydysplasie que serait l'Ataxie - Télangiectasie.

EISEN et KARPATI ont suggéré qu'un processus auto-immunitaire pourrait être responsable de l'atteinte nerveuse. Nous pourrions donc voir une parenté avec la maladie de Creutz-Feldt-Jakob et la Panencéphalite sclérosante subaiguë. Dans celle-ci, la mise en évidence d'anticorps morbilleux et de particules virales dans les cellules cérébrales (20) a permis de découvrir l'étiologie viro-immunologique de la

maladie. L'hypothèse d'un virus lent ou atténué comme responsable des lésions cérébrales se résume ainsi : la présence de certains anticorps limiterait et transformerait la multiplication d'un virus tandis que d'autres anticorps suscités par la permanence du virus exerceraient une action pathogène. Un fait s'inscrit cependant en faux vis-à-vis de ces notions. AMMANN (6) et bon nombre d'auteurs n'ont jamais retrouvé d'anticorps anti-système nerveux bien qu'on ait souvent retrouvé la présence de divers auto-anticorps. Cependant nous ne pouvons pas rejeter l'hypothèse immunologique. En effet WHITE (I49), rapportant le cas d'un malade atteint d'hypogammaglobulinémie congénitale et qui développe une encéphalite subaiguë, se demande si les malades atteints de Panencéphalite subaiguë sclérosante n'auraient pas un déficit partiel de l'immunité et si, en particulier, les facteurs de l'immunité cellulaire n'y joueraient pas les premiers rôles en abaissant (du fait d'un déficit partiel) la résistance au " slow virus ". Mais d'un autre côté Mc FARLIN (81) fait remarquer qu'il existe d'autres déficits immunologiques qui eux ne s'accompagnent pas de ces troubles neurologiques. Cela, à vrai dire, équilibre un début de preuve que donnaient GERSON et HASLAM (cité dans I32) aux hypothèses de WHITE en décrivant quatre patients atteints de P.E.S.S. qui présentaient un déficit immunologique partiel à peu près certain.

Après l'exposé de ces faits un peu contradictoires, il nous semble plus satisfaisant d'adhérer à l'explication histo-dysplasique de TROUILLAS (I46). L'Ataxie-Télangiectasie se classe alors dans les polydysplasies mésodermiques. Cette hypothèse permet de relier les différents aspects du syndrome de Madame LOUIS BAR. La mésodermose qui peut

très bien rendre compte des aspects immunologiques serait par ailleurs responsable des télangiectasies évolutives et du retard de croissance, une neuro-ectodermose associée expliquant les signes neurologiques. En outre, il est possible de regrouper dans cette même entité nosologique de "polydysplasie mésodermique" deux autres syndromes génétiques dont nous avons étudié le dénominateur commun représenté par une fragilité chromosomique : le syndrome de Bloom et l'anémie de Fanconi. Cette explication, si satisfaisante soit-elle, laisse persister beaucoup d'inconnu ; en particulier " les micro-environnements nécessaires pour la différenciation aussi bien du système immuno- " sécrétoire et du thymus que des cellules et des structures matures des autres organes ne sont pas établis."(81)

N O S O L O G I E D E
L' A T A X I E T E L A N G I E C T A S I E

PLACE DE L'ATAXIE-TELANGIECTASIE DANS
LE CADRE DES DEFICITS IMMUNITAIRES

Nous nous inspirerons largement de la classification
de NEZELOF (90). Nous pouvons ainsi distinguer :

I - LES DEFICITS HUMORAUX ISOLES OU PREDOMINANTS

Nous pouvons y inclure :

... l'agammaglobulinémie congénitale liée au sexe type BRUTON

Les premières manifestations de la maladie
se situent généralement avant un an et les enfants
atteints sont particulièrement exposés aux infec-
tions principalement staphylococciques. L'évolution
est grave et le pronostic est souvent lié aux bron-
chectasies diffuses, elles-mêmes liées aux infections
répétées. La caractéristique du syndrome est l'ef-
fondrement de toutes les immunoglobulines et le res-
pect de l'immunité cellulaire.

... l'hypogammaglobulinémie à début tardif.

Elle se distingue de la première par un fac-
teur génétique incertain et un début plus tardif
(2-3 ans).

... l'hypogammaglobulinémie transitoire de la première enfance
dont la guérison est spontanée.

... les dysgammaglobulinémies congénitales à déficits
sélectifs en immunoglobulines.

- type 1 : effondrement des IgG et des IgA
élévation des IgM.

Un facteur génétique est supposé
chez l'enfant.

- type 2 : syndrome de GIEDION et SCHEIDEGGER
caractérisé par un effondrement des
IgA et des IgM.

- type 3 : déficit isolé en IgA. Ce déficit est
en particulier observé dans la sprue
de l'adulte.

2 - LES DEFICITS CELLULAIRES ISOLEES OU TRES PREDOMINANTS

Ce groupe correspond aux formes liées à une atteinte
thymique primitive. Le thymus absent, ou fonctionnellement
anormal, ne peut rendre immuno-compétents les lymphocytes
médullaires (137).

Ce groupe comprend :

... le syndrome de DI GEORGE ou aplasie thymique

Il associe un syndrome malformatif (malfor-
mations maxillaires et cardiaques), une insuffi-
sance parathyroïdienne et un déficit immunitaire
portant exclusivement sur l'immunité cellulaire
thymo - dépendante. Ce tableau est dû à une atteinte
des 3e et 4e poches branchiales. Il entraîne la
mort dans l'enfance.

... le syndrome de NEZELOF ou alymphocytose pure, hypoplasie
thymique, aplasie lymphocytaire normo-plasmocytaire.

Ces différentes dénominations donnent l'essen-
tiel du syndrome.

3 - LES DEFICITS MIXTES CELLULAIRES ET HUMORAUX

Les deux formes principales sont :

... l'athymo-lymphoplasie ou syndrome de GLANZMAM - RINIKER, aplasie lymphoplasmocytaire, agammaglobulinémie de type Suisse.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive à début néo-natal qui présente un tableau infectieux très intense et une évolution rapidement fatale dans la première enfance.

... la lymphopénie primitive de GITLIN

Elle donne un tableau voisin peut-être un peu moins sévère. Elle est également mortelle dans l'enfance.

4 - LES DEFICITS IMMUNITAIRES COMPLEXES

On a l'habitude d'y grouper deux affections très différentes, réunies par l'inconstance d'un malade à l'autre des stigmates biologiques, témoins du déficit immunitaire et par la fréquence de survenue des affections malignes (137).

Ce sont :

... L'ATAXIE - TELANGIECTASIE

et

... le syndrome de WISKOTT - ALDRICH

Il est caractérisé par la survenue d'infections bactériennes et fongiques répétées, l'existence d'une thrombopénie et d'un syndrome hémorragique, et la présence d'une éruption eczématiforme.

Il atteint exclusivement les garçons, et conduit à la mort généralement dans les deux premières années (90). L'idée d'un éventuel déficit enzymatique du macrophage et des plaquettes est encore hypothétique (I37).

5 - LES MALADIES TOUCHANT L'ACTIVITE DES POLYNUCLEAIRES

Bien que différentes de l'Ataxie-Télangiectasie, le déficit immunitaire portant sur les processus phagocytaires ou sur ceux de la destruction intra-cellulaire des micro-organismes des polynucléaires, elles nous intéressent en ce qu'on a pu parfois y mettre en évidence un déficit enzymatique, qui sera peut-être un jour le fondement de la pathogénie de l'Ataxie-Télangiectasie. Des recherches sont actuellement en cours dans l'A.T. sur l'Adénosine-Déaminase.

Elles regroupent :

a - la maladie granulomateuse chronique - MGC

Les infections apparaissent habituellement durant les premiers mois de la vie. Les lésions les plus précoces sont la dermatite eczématiforme de la région des oreilles, du nez et de la bouche, souvent purulente avec lymphadénite suppurée. Chez pratiquement tous les enfants atteints, on observe des abcès du foie, de la rate, des poumons ou des os, fréquemment aussi une broncho-pneumonie et une pleurésie purulente. Une diarrhée tenace et des abcès péri-anaux sont également caractéristiques.

Dans la MGC, les leucocytes présentent une phagocytose normale, mais une activité anti-bactérienne diminuée. Le trouble est peut-être dû à un compor-

tement défectueux de la NADH- oxydase.

b - une variante est réalisée par un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

c - le syndrome de CHEDIAK-STEINBRINK-HIGASHI

Les principaux signes de cette maladie génétique récessive autosomique sont :

- un albinisme partiel marqué par un teint clair et une décoloration des cheveux.
- une photophobie et un nystagmus
- des épisodes fébriles intermittents ainsi que des infections cutanées et respiratoires à répétition.

La mort survient en règle dans les premières années d'infection ou d'hémorragie. On insiste actuellement sur la survenue terminale d'une " phase accélérée " " lymphoma-like " caractérisée par des infiltrats lympho-histiocytaires étendus, une pancytopénie, des adénopathies et une hépatosplénomégalie (15) et (90).

Le syndrome est remarquable par la présence de volumineuses inclusions cytoplasmiques qui sont en fait de volumineux lysosomes. Outre la neutropénie et la destruction intracellulaire affaiblie des micro-organismes (apparemment due à une déficience en myéloperoxydase), la maladie de CHEDIAK présente un troisième trouble phagocytaire, à savoir,

une capacité de diapédèse cellulaire réduite,
en raison des volumineuses inclusions cytoplasmiques rigides.

d - nous citerons pour être complets :

- la carence en myéloperoxydase (5 cas décrits)
- le syndrome de JOB
- l'histiocytose lipochromique
- les neutropénies périodiques
- le syndrome de Schwachman

6 - LA DYSGENESIE RETICULAIRE ou ALEUCIE CONGENITALE

réalise un déficit global, caractérisé à la fois par une alymphocytose et une agranulocytose. Il s'agit d'une affection exceptionnelle qui conduit à la mort en quelques jours (90).

Remarque : Nous avons consulté pour ce chapitre un article de Claus O. SOLBERG, professeur à l'université de Bergen, NORVEGE, paru en 1975 mais dont nous n'avons pas les références exactes. Le titre en est : " Sensibilité " accrue à l'infection. Troubles de la fonction phagocytaire ."

PLACE DE L'ATAXIE-TELANGIECTASIE DANS LE CADRE DES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Si ce chapitre de nosologie pouvait s'imposer il y a quelques années, il nous semble beaucoup moins important actuellement.

Cependant nous envisagerons quelques tableaux comportant une ataxie développée dans les premières années de la vie.

1 - l'Atrophie congénitale de la couche des grains type NORMAN caractérisée par une arriération intellectuelle importante et une ataxie cérébelleuse congénitale sans tendance à l'aggravation,

2 - et l'Atrophie Dento-Rubrique type RAMSAY-HUNT caractérisée par une épilepsie, des myoclonies et un syndrome cérébelleux à évolution très lente,

sont deux maladies autosomiques récessives qui n'ont de commun avec l'Ataxie-Télangiectasie que l'ataxie et le même mode de transmission génétique (20).

3 - Par contre c'est avec la maladie de FRIEDREICH qu'une parenté ou même une identification a été envisagée (70). MARTIN et SOLITARE ont rapporté deux cas qui ont évolué vers un tableau évoquant une maladie de Friedreich. Il semble, cependant, difficile d'assimiler les deux maladies du fait des deux lésions bien spécifiques de l'A-T que sont les télangiectasies et le déficit immunitaire.

PLACE DE L'ATAXIE-TELANGIECTASIE DANS LE CADRE DES HISTODYSPLASIES

Sous le terme d'histodysplasies, nous allons rassembler avec J.M. ROBERT un certain nombre d'affections de génotype que nous pourrions définir ainsi : "malformations" cytologiques et architectoniques de certains tissus ou "groupes de tissus, doublées souvent d'anomalies fonctionnelles, créant ou entretenant les malformations" (I46).

Nous ne parlerons ni des entodermoses, ni des ectodermoses, ni même des neurectodermoses sinon pour signaler qu'entrent dans ce dernier groupe les phacomatoses que nous avons étudiées dans un chapitre précédent.

Nous bornerons notre étude au domaine des mésodermoses en nous limitant même à celles qui atteignent le tissu vasculaire et à trois autres un peu atypiques regroupées sous la dénomination de polydysplasies.

Les défauts de structure peuvent en effet atteindre aussi bien le tissu fondamental qu'est le tissu conjonctif, que le tissu cartilagineux, le tissu osseux ou le tissu vasculaire. Il existe aussi, très probablement, des histodysplasies du tissu musculaire et du tissu hématopoïétique. Mais il serait prématuré de les envisager ici car leur physiopathologie reste encore mystérieuse le plus souvent. (I46)

LES MESODERMOSSES DU TISSU VASCULAIRE

Certaines de ces histodysplasies sont à tendance neuro-cutanée, souvent abusivement classées dans le cadre des phacomatoses.

Ce sont :

- la maladie de STURGE - WEBER
ou angiomatose-encéphalo-trigéminee
- le syndrome de BONNET-BLANC-DECHAUME
caractérisé par la coexistence d'anévrismes cirsoïdes de la rétine et de la fosse postérieure, avec des naevi vasculaires de la face.

On pourrait citer d'autres formes plus rares :

- l'angiomatose orbitothalamésencéphalique
- l'hémangiome dermato-spinal métamérique
- l'angiomatose diffuse cortico-méningée

Les autres histodysplasies du tissu vasculaire n'ont pas ou peu de composante neurologique

Ce sont :

- la maladie de RENDU - OSLER
angiomatose d'origine surtout artérielle
- le syndrome de KLIPPEL - TRENAUNAY
dysplasie veineuse
- le syndrome de BEAN
hémangiomatose veineuse caverneuse, cutanée et viscérale

Il nous faut ajouter deux histoplasies vasculaires susceptibles d'entraîner des néoplasies malignes :

- l'hémangiomatose disséminée

- et le syndrome de MAFFUCI

qui associe une dysplasie cartilagineuse avec chondromatose des doigts notamment, des phébolites et une angiomatose possible de la peau, des viscères et du système nerveux.

LES POLYDYSPLASIES MESODERMIQUES

Elles regroupent avec l'Ataxie-Télangiectasie deux entités génétiques que nous avons longuement étudiées : le syndrome de BLOOM et l'anémie aplastique de FANCONI.

E V O L U T I O N

et

P R O B L E M E T H E R A P E U T I Q U E

EVOLUTION ET PROBLEME THERAPEUTIQUE

L'évolution de l'Ataxie Télangiectasie est sévère, conduisant à la mort du fait des complications infectieuses respiratoires répétées ou de la survenue d'une néoplasie.

Les recherches thérapeutiques récentes partent du principe que l'évolution est en fait dominée par l'accroissement du déficit immunitaire, cause des complications, cela malgré toutes les incertitudes que nous avons étudiées.

En effet jusqu'à ces dernières années, on n'avait pu proposer que des traitements symptomatiques qui reposaient sur l'injection de gamma-globulines standard pour la prévention des infections et sur la radiothérapie ou la chimiothérapie pour le traitement des néoplasies. A ce propos, il faut rappeler que ces enfants ont sûrement une sensibilité particulière aux radiations (MORGAN et GOTOFF cités dans 29). LEAKE et OLIVER (également cités dans 29) ont par ailleurs rapporté des modifications pulmonaires secondaires à un traitement prolongé par le Busulfan (MISULBAN*) mais FEIGIN (29) indique que le cyclophosphamide (ENDOXAN*) n'aurait pas la même toxicité, ce qui n'est pas sûr (MORGAN).

Actuellement, des succès semblent avoir été obtenus à plusieurs reprises avec le facteur de transfert (33). Cependant, et si des résultats satisfaisants sur la succession des infections respiratoires ont aussi été obtenus avec des perfusions de plasma humain frais (32 et 4),

FRANCINI SCOCCIANI (32) affirme qu'il n'y a aucun moyen d'arrêter la détérioration du système nerveux. Cela indique bien la relativité des succès des différentes méthodes thérapeutiques. Mais les travaux de LOPUKHIN (76 - 74 - 75 et 77) semblent donner de meilleurs espoirs. LOPUKHIN a réalisé, chez plusieurs malades atteints d'A - T , une transplantation de tout un bloc thymique néonatal avec le sternum, sur les vaisseaux fémoraux. Les résultats sont très encourageants. Dans la période post - opératoire, la réaction de rejet est faible ou absente. Un an après, l'évolution est toujours favorable. LOPUKHIN note en effet une amélioration de l'état neurologique et un arrêt des infections suppuratives et broncho - pulmonaires. Il rapporte surtout des critères objectifs témoignant de l'amélioration des fonctions immunologiques : une augmentation du taux de transformation lymphoblastique atteignant des valeurs normales après 3 ou 4 mois, l'apparition d'anticorps anti-toxine staphylococcique et anti-colibacille inexistantes auparavant, ainsi qu'une augmentation des IgM apparaissant dans les deux ou trois premiers mois suivant la transplantation . Malheureusement, nous manquons encore de recul pour conclure.

C O N C L U S I O N

A propos de nos deux observations, nous avons pu examiner tous les problèmes posés par l'Ataxie Téléangiectasie.

Notre première observation avait pour caractéristiques 1- l'absence d'IgA sériques avec peut-être présence d'IgA salivaires et 2- l'évolution rapide de la maladie du fait d'une complication néoplasique, éventualité fréquente comme nous l'avons étudié (il s'agissait d'un " Hodgkin sarcomeux thoracique "). Nous avons donc été amené, au cours de notre travail, à étudier le rôle des IgA ou plutôt la corrélation de leur absence avec les infections répétées des voies respiratoires fréquemment rencontrées au cours du syndrome de Mme LOUIS BAR. Sur ce point, il semble bien que l'on puisse évoquer une participation du déficit de l'immunité cellulaire, en effet actuellement il est impossible d'attribuer un rôle exclusif au déficit en IgA dans la genèse des infections. La conclusion est d'autant plus difficile qu'il persiste beaucoup d'inconnu sur les liens qui existent probablement entre IgA sériques et IgA sécrétoires. Nous avons ainsi signalé que le laboratoire du Dr LANIECE (CHU CAEN) avait pu détecter des IgA sécrétoires en très faible quantité, alors même qu'on avait noté une absence d'IgA sériques. Ultérieurement le Docteur LANIECE devait constater chez d'autres malades porteurs d'un déficit en IgA dans les mêmes conditions, la présence ou l'absence d'IgA sécrétoires selon les immun-sérum employés, pourtant tous fabriqués à partir d'une immunoglobuline sérique (myélomateuse) .

L'apparition d'une néoplasie chez notre premier petit patient est une éventualité qui représente également un trait caractéristique de la maladie. A ce propos, nous avons voulu essayer d'analyser les divers facteurs qui pouvaient expliquer une carcinogénèse facilitée. Après avoir envisagé les aspects génétiques et immunologiques prédisposants, il nous a bien fallu reconnaître qu'il était actuellement très difficile de préciser comment s'articulaient ces éléments. Il semble cependant qu'on doive s'orienter maintenant vers un défaut intrinsèque du lymphocyte pour expliquer la genèse des lymphomes, ce dont nous avons eu confirmation récemment (J. of Pediat. - Sept. 75 - p. 503). Mais il s'agit là en fait plus d'une base de travail pour des recherches ultérieures que d'une conclusion même temporaire.

Notre seconde observation a permis de réaliser un bilan immunologique complet d'un cas d'Ataxie Télangiectasie. Dans cette observation, c'est l'arbre généalogique qui retient l'attention, en effet nous y notons associés par l'intermédiaire de la génétique des aspects immunologiques (polyarthrit de la grand-mère paternelle) et des aspects néoplasiques (tumeur cérébrale du grand-père maternel). De plus nous avons récemment découvert, au cours d'une visite au domicile de notre malade, que sa soeur était également atteinte. Il nous semble possible d'affirmer le diagnostic sur une démarche malaisée, la présence de télangiectasies oculaires, une hypersialorrhée, un phénomène de contraversion oculaire probable et en plus des épisodes infectieux pulmonaires à répétition, ayant entraîné la prescription presque continue

d'antibiotiques depuis six mois. Hélas nous n'avons pas pu convaincre les parents de nous confier leur fille pour des explorations plus approfondies.

Ceci nous amène à conclure qu'il faut espérer que les résultats encourageants des greffes de thymus, bien qu'ils semblent remettre en cause l'hypothèse étio-pathogénique dysplasique des signes neurologiques, nous permettront dans un avenir prochain de donner un peu d'espoir aux parents de nos petits malades atteints du dramatique syndrome de Mme LOUIS BAR.

B I B L I O G R A P H I E

Les références des publications des auteurs cités sans index seront retrouvées dans l'excellente bibliographie de la thèse de Y. M LANLY.

Notre bibliographie, mis à part quelques exceptions, regroupe les articles postérieurs à 1969.

- 1 - AMENT M.E Respiratory complications of Ataxia-Telangiectasia
NEW ENGLAND J. MED. 281:1019 Oct 69
- 2 - AMMANN A.J Respiratory complications of Ataxia-Telangiectasia
NEW ENGLAND J. MED. 281:1019 Oct 69
- 3 - AMMANN A.J - ROTH J - HONG R -
Recurrent sinopulmonary infections, mental retardation,
and combined IgA and IgE deficiency
J.PEDIATR. 77:802 - 1970
- 4 - AMMANN A.J - GOOD R.A. - BIER D. - FUDENBERG H.H
Long term plasma infusions in a patient with Ataxia-
Telangiectasia and deficient IgA and IgE
PEDIATRICS 44: 672-6 Nov 69
- 5 - AMMANN A.J - DUQUESNOY R.J - GOOD R.A
Endocrinal studies in A-T and other immunological
deficiency diseases
CLIN. EXP. IMMUNOL. 6:587-95 Apr 70
- 6 - AMMANN A.J - HONG R. Auto-immune phenomena in A-T
J.PEDIATR 78: 82-6 May 72
- 7 - ARTHUIS M. L'Ataxie Téléangiectasie
MED. INFANTILE 1968- 75 (3): 213-230
- 8 - BADALIAN L.O Nasledstviennio obouslovlennie angiomatozi s preimou-
chestvennim parajeiniem nervnoi systemi soobchenie
syndrome Louis-Bar
PEDIATRIIA 48: 48-52 Dec 69
- 9 - BALBI R - ABBATE G - CARLOMAGNO S - DEL VECCHIO M
L'Atassia-Teleangiectasia di Louis-Bar in un isolato
genetico del mezzogiorno d'Italia (con 6 matrimoni
consanguinei in uno stesse albero familiare e 3 propo-
siti non fratelli)
ACTA NEUROL (Napoli) 27: 458-78 Sept-Oct 72
- 10 - BALTAVARI L. A-T NEUROPATOL.POL. 12:223-7 Apr-Jun 74

- I1 - BATISTA DA SILVA A. A-T syndrome
ARQ. NEUROPSIQUIATR. 29:219-26 Jun 71
- I2 - BIGGAR D. IgE in A-T and family members
LANCET 2: 1089 Nov 70
- I3 - BLAIM A. - BERNHARDT E. - PAWINSKA M. - GLINSKI W.
Zaburzenia immunologiczne w zespole Ataxia-Telangiectasia
PED. POL. 47: 337-40 1972
- I4 - BLAESE R.M - OPPENHEIM J.J - SEEGER R.C - WALDMANN T.A
Lymphocyte macrophage interaction in antigen induced
in vitro lymphocyte transformation in patients with
the Wiskott-Aldrich syndrome and other diseases with
anergy
CELL. IMMUNOL. 4:228-42 Jul 72
- I5 - BLUME R.S - WOLFF S.M
The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients
and a review of the literature
MEDECINE (Baltimore) 51(4): 247-79 Jul 72 (II7 réf.)
- I6 - BOCHKOV N.P - LOPUKHIN Y.M - KULESHOV N.P - KOVALCHUK L.V
Cytogenetic study of patients with A-T
HUMANGENETIK 24(2): 115-28 1974
- I7 - BONIFACE L - FARRIAUX J.P - DUBOIS B
Particularités neurologiques et biologiques d'une
nouvelle observation d'Ataxie-Telangiectasie
LILLE MED. 12: 823-6 Aug-Sep 67
- I8 - BONNET J.L - De MARIGNY G. Ataxie-Télangiectasie
BULL. SOC. OPHTALMOL. FR. 68:518-20 Apr 68
- I9 - BOURGEOIS C L'Ataxie-Télangiectasie
THESE LILLE 1970 N° 16 (91p) dactylo
- 20 - CAPEILLE S Contribution à l'étude de l'Ataxie-Télangiectasie
THESE MARSEILLE 1974 n° 45 (dactylo)
- 21 - CAWLEY L.P - SCHENKEN J.R
Monoclonal hypergammaglobulinemia of the gammaM in a
mineyear-old girl with A-T
AM. J. CLIN. PATHOL. 54: 790-801 Déc 70
- 22 - CHANDRA R.K Immunological studies in hereditary ataxia-telangiectasia
INDIAN J. MED. RES 61= 466-70 Mar 73
- 23 - CLERICUS ETCHEGOYEN J.
Ataxia-Telangiectasia. Simdroma de Louis-Bar. Estudio
de dos casos familiares
REV. CHIL. PEDIATR. 42:599-604 Sept-Oct 71

- 24 - CORDELIER-DOMBES Ig
Immunologie Médicale Ed. Crouan et Roques -LILLE- 1975
- 25 - CORDELIER-DOMBES Ig
Immunologie Fondamentale Ed. Crouan et Roques -LILLE- 1975
- 26 - DENES F Ataxia-Telangiectasia (Louis-Bar syndrome). Apropos of 2 cases in the same family
ACTA NEUROL (Napoli) 25:229-35 - 1970
- 27 - DURAND J.P Leucémie aigue lymphoblastique chez un sujet atteint d'Ataxie Télangiectasie
THESE BORDEAUX 1971 n° 129 (89p)
- 28 - ESCANDE J.P - HEWITT J
L'Ataxie-Télangiectasie PRESSE MEDICALE 1969-77(10):339-40
- 29 - FEIGIN R.D - VIETTI T.J - WYATT R.G - KAUFMAN D.G - SMITH C.H
A-T with granulocytopenia
J. PEDIATR 77:431-8 Sept 70
- 30 - FEINGOLD M - SCHWARTZ R.S - ATKINS L - ANDERSON R
IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome 18
AMER. J. DIS. CHILD 117:129-36 69
- 31 - FIORE C Louis-Bar Ataxia-Telangiectasia : study of the first Italian case
RASS. INT. CLIN. TER. 50:599-601 May 70
- 32 - FRANCINI SCOCCIANTI M.L - GIORGI L. - GOBBI U.
Considerazioni cliniche e indagini psicodiagnostiche in quattro casi di Atassia Telangectasia (simdrome di Louis-Bar)
CLIN. PEDIAT. (Bologna) 1973-55(1):12-28
- 33 - FRANCKE Ch - GROB P.L Transfer-factor therapie. Vorläufige mitteil-
lung.
SCHWEIZ.MED.WOCHENSCHR. 104:146 - 7 Janv 74
- 34 - GEBALA A. - GADAMSKA T.
Badania nad wydalaniem kwasnych mukopolisacharydow w do-
bowym moczu u dzieci zdrowych i u wybranych ch rych.
PEDIAT. POL. 45:385-91 - 1970
- 35 - GEBALA A Studies on the pathogenesis of observed cases of the Louis Bar's syndrome
POL. MED.J. 9:367-72 - 1970
POL. TYG. LEK 24:750-3 Mai 1969
- 36 - GERBEAUX J. - BURTIN P
Ataxie-Télangiectasie. Etude immunologique et allergeo-
logique de la malade, de ses parents et de la fratrie
ARCH. FRANC. PED. 1966 24:962

- 37 - GERMAN J Genetic disorders associated with chromosomal instability and cancer
J. INVEST. DERMATOL. 1973 60(6):427-34 (24 ref)
- 38 - GERSHANIK J.J - JAMES V.
A-T and growth failure
AM. J. DIS. CHILD. 122:538-40 Déc 71
- 39 - GOODMAN W.N A-T : report of a case
BULL.LOS ANGELES NEUROL. SOC. 36:21-31 Janv 71
- 40 - GRANILLO R.J Ataxia Telangiectasia
ARCH. FUND. ROUX. OCEFA 3:213-8 1969
- 41 - GRESSNER P. - DAHLMANN W - SPAAR F.
Muskel und nervenbiologische, immun-chemische sowie elektro-physiologische Befunde bei Louis-Bar syndrome
Z.NEUROL. 1972 - 202 (2): 139-150
- 42 - GROSSI-BIANCHI M.L - MOSCATELLI P - TASSARA A
Ataxia Telangiectasia : 3 casi clinici con studio immunologico e un reperto autoptico
MINERVA PEDIATR 23: 1350-8 Aug 71
- 43 - GUAZZI G.C - VENTRUTO V - DEL VECCHIO M - FAZZI G.R - GHETTI B
Studio genetico ed immunologico di due famiglie con Ataxia Telangiectasia
ACTA NEUROL. (Napoli) 25:551-77 Sept-Oct 70
- 44 - HAERER A.F - JACKSON J.F - EVERS C.G
Ataxia-Telangiectasia with gastric adenocarcinoma
J.A.M.A. 210:1884 - 7 Déc 69
- 45 - HALPERN B.
L'immunoglobuline A, première ligne de défense.
REV. FRANC. ALLERGOL. 1974 - 14(3):149-53
- 46 - HANSEN E. Ataxia Telangiectasia
UGESKR LAEGER 135 : 1572 Jul 73
- 47 - HARRIS V.J - SEELER R.A A-T and Hodgkin's disease
CANCER 32:1415-20 Dec 73
- 48 - HECHT F - Mc CAW B.K - KOLER R.D
A-T. Clonal growth of translocation lymphocytes
N. ENGL. J. MED. 289:286-91 Aug 73
- 49 - HECHT F - Mc CAW B.K
Letter : Chromosomally marked lymphocyte clones in A-T.
LANCET 1 :563-4 Mar 74
- 50 - HEIMANN K Eye symptoms in Louis-Bar syndrome
BER. DEUTSCH OPHTH GES 69:139-45 1969

- 51 - HERMANS J Ataxie Telangiectasie : Bilan immunologique familial
à propos de deux familles
THESE MONTPELLIER 1971 n° 159
- 52 - HIGURASHI M - CONEN P.E
Invitro chromosomal radiosensitivity in "chromosomal
breakage syndromes"
CANCER 32:380-3 Aug 73
- 53 - HOERNI B - VITAL C - BONNAUD E
Ataxie Télangiectasié et leucémie aigue lymphoblastique
NOUV. PRESSE MED 1 : 526 Fev 72
- 54 - HOERNI B - VITAL C - BONNAUD E
Leucémie aigue lymphoblastique chez un sujet atteint
d'A-T
ACTA HAEMATOL. (Basel) 47:250-4. 1972
- 55 - HONG R - AMMANN A.J Ataxia Telangiectasia
NEW ENGLAND J. MED 282:660 Sept 70
- 56 - IMBERT R Considérations sur les désordres immunologiques, cytogé-
nétiques et lymphoréticulaires de l'Ataxie Télangiectasie
(à propos d'un cas associé à une maladie de Hodgkin)
THESE GRENOBLE 1969 n° 7
- 57 - IONESCU M. Atypical form of telangiectatic familial neuroecto-
dermal dysplasia with cerebellar syndrome
NEUROL. PSICHIATR NEUROCHIR 16:45-51 Janv-Fev 71
- 58 - ITATSU Y. An autopsy case of Ataxia Telangiectasia
ACTA PATH JAP 19 : 229-39 May 69
- 59 - JACOBS J.C - BLANC W.A - DE CAPOA A - HEIRD W.C
Complement deficiency and chromosomal breaks in a case
of Swiss - type agammaglobulinaemia
LANCET 1:499-503 1968
- 60 - JEAN R. - BONNET H - SERRE M - DUMAS R
Aspects immunologiques de l'Ataxie Telangiectasie
ARCH. FR. PEDIATR 29:446 Apr 72
- 61 - JERUSALEM F Ataxia Teleangiectasia : electron microscopic study
of two nerve biopsies
Z. NEUROL. 202:128-38 1972
- 62 - JOFFE B.I - SEGAL I - KELLER P
Insulin levels in hereditary ataxias
NEW ENGLAND J. MED 283:1410-1 Dec 70
- 63 - KARITZKY D - BECKMANN R - RIVAT L
Beitrag zur immonologic des Louis Bar syndroms.
Besbachtungen bei liner familie
MONATSSCHR KINDERHEILKD 118:123-7 Apr 70 (Engl.Abstract)

- 64 - KARLSBERG R.C. Phacomatoses
J.F.M.A 59:19-23 Mar 72
- 65 - KEERAN M.G. Immunoglobulins disorders
CUTIS (N-Y) 1971 - 8(3):217-24
- 66 - KERSEY J.H. - SPECTOR B.D. - GOOD R.A.
Primary immunodeficiency diseases and cancer : the
immunodeficiency cancer registry
INT J. CANCER 12: 333-47 Sept 73
- 67 - KIRAN O. - YALAZ K. - TAYSI K. - SAY B.
Immunological studies in Ataxia Telangiectasia
CLIN. GENET. 5:40-5 Janv 74
- 68 - KOZLOWSKI J. - KOKOSZYNSKA I.
Wady rozwojowe skory uwarunkowane aberacjami chromo-
somalnymi
PRZAGL. DERMATOL 61:227-34 Mar-Apr 74
- 69 - KRETSCHMER R.R. - OSUNA M.L. - VALENZUELA R.H.
Reversible neutrophil defect in Ataxia Telangiectasia
PEDIATRICS 50:147-50 Jul 72
- 70 - LANLY Y.M. L'Ataxie Télangiectasie
THESE NANCY 1970 n° 34
- 71 - LAUGHLIN J.F. - SCHALLER J. - WEDGWOOD R.J.
Arthritis and immunodeficiency
J.PEDIAT 1972 - 81 (4): 801-3
- 72 - LEVIN S. A-T in Israel. With observations on its relationship
to malignant disease
ISR.J. MED.SCI 7:1535-41 Dec 71
- 73 - LISKER R. - COBO A.
Chromosome breakage in Ataxia Telangiectasia
LANCET 1:618 Mar 70
- 74 - LOPUKHIN IuM. Transplantation of neonate thymus-sternum complex
in Ataxia Telangiectasia
TRANSPLANT. PROC 5:813-7 Mar 73
- 75 - LOPUKHIN IuM. Clinical-immunological study and transplantation of
the thymus in the Louis Bar syndrome
ZH.NEVROPATOL. PSIKHIATR 71:1466-70 1971 (Engl Abstract)
- 76 - LOPUKHIN IuM. - MOROZOV YI. - PETROV R.V.
Transplantation of the thymus together with the sternum
in primary immunologic deficiency
VESTN AKAD MED NAUK SSSR 28(8):41-50 1973(Engl Abstract)
- 77 - LOPUKHIN IuM. Clinico-immunologic indices in patients with the
Louis Bar syndrome following transplantation of the
thymus and sternum
ZH. NEVROPATOL. PSIKHIATR 73:1484-91 1973(Engl Abstract)

- 78 - LOWENTHAL A. Oligoclonal gammopathy in A-T
Z.NEUROL 202:58-62 1972
- 79 - Mac FARLIN D.E - OPPENHEIM J.J
Impaired lymphocyte transformation in Ataxia Telangiectasia in part due to a plasma inhibitory factor
J. IMMUN. 103:1212-22 Dec 69
- 80 - Mac FARLIN D.E - STROBER W. - BARLOW M. - WALDMANN T
The immunological deficiency state in Ataxia Telangiectasia
RES. PUBL. ASSOC. RES. NERV.MENT.DIS. 49:275-92 1971
- 81 - Mac FARLIN D.E - STROBER W. - WALDMANN T.A
Ataxia Telangiectasia MEDECINE(Baltimore)51:281-314 Jul 7
- 82 - MALAVIYA A.N A-T : immunological abnormalities in probands and first degree relatives in 5 families
J.ASSOC PHYSICIANS INDIA 21:701-5 Aug 73
- 83 - MARKOS R. Louis Bar syndrome. A review with 3 personal cases
J. ASSOC. PHYSICIANS INDIA 18:699-701 Aug 70
- 84 - MARX P. - LANGLOIS J. - DAILLY R. - ROUDIL C. - LANDTHALER G
Un cas d'Ataxie Téléangiectasie (syndrome de Louis Bar)
BULL. SOC. OPHTALMOL. FR. 71(7-8):800-4 Jul-Aout 71
- 85 - MATSUO T. Ataxia Telangiectasia
ACTA PATHOL. JAP 20:379-85 Aug 70
- 86 - MOROZ C. - AMIR J. - DE VRIES A.
A hereditary immunoglobulin A abnormality. Absence of light heavy chain assembly. Study of synthesis in tonsillar cells
J.CLIN. INVEST. 1971 - 50:12
- 87 - MERKLEN F.P - BERTHAUX P
Immunologie générale et immunologie médicale
MONOGRAPHIES MEDICALES ET SCIENTIFIQUES - PARIS
- 88 - NAVARRO C. - MARTIN J.J
Particularités lésionnelles dans l'Ataxie Téléangiectasie. Dismorphies nucléo-cytoplasmiques au niveau de la glie neuroganglionnaire et d'un certain nombre d'organes viscéraux
J. NEUROL. SCI (Amst) 17(2):219-31 Oct 72
- 89 - NELSON M. - BLOM A. - ARENS L.
Chromosomes in A-T
LANCET 1975 - 1:518
- 90 - NEZELOF C. Classification des maladies immuno-déficientes
ARCH FR. PEDIATR 1968 - 25(7):781-822

- 91 - OZONOFF M.B A-T : chronic pneumonie, sinusitis and adenoidal hypoplasia.
AM.J.ROENTGENOL.RADIUM THER.NUCL MED 120:297-9 Feb 74
- 92 - PAPE R. Bilateral telangiectasis of the conjunctiva with arcus lipoides
BER. DTSCH. OPHTALMOL. GES. 70:650-6 1970
- 93 - PASCUAL CASTROVIEJO I
Ataxia Telangiectasia : presentation of²sisters with agammaglobulinemia (1A)
REV. CLIN. ESP 109:439-44 Jun 68
- 94 - PFEIFFER R.A Chromosomal abnormalities in Ataxia.Telangiectasia (Louis Bar syndrome)
HUMANGENETIK 8:302-6 1970
- 95 - POLMAR S.H - WALDMANN T.A - BALESTRA S.T - JOST M.C
Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and A-T
J.CLIN. INVEST. 51:326-30 Feb 72
- 96 - RABANO NAVAS A. Familial disease characterized by the association of a nonprogressive ataxic, palmar telangiectasis and hypogammaglobulinemia
ARCH. NEUROBIOL. (Madrid) 33:233-6 Apr-Jun 70
- 97 - RACHDI M. Ataxie Télangiectasie
THESE MONTPELLIER 1968 n° 99 (dactylo)
- 98 - RAMIREZ CORRIA C.M
Proposicion de un tratamiento neuroquirurgico para la Ataxia Telangiectasia(sindrome de Louis Bar). Primeros resultados
REV. CUBA. PEDIAT. 1972 - (44) 4.5.6 - 22 - 8
- 99 - REFSUM S. Klassifikasjon av visse arvelige nervesykdommer - "heredoataksiene"
NORD MED 85:428-9 Apr 71
- 100 - RIGAS D.A - TISDALE V.V - HECHT F.
Transformation of blood lymphocytes in Ataxia Telangiectasia. Dose and time response to phyto-hemagglutinin.
INT. ARCH. ALLERGY APPL. IMMUNOL. 39:221-33 1970
- 101 - ROGENTINE T.N - ROWE D.S - BRADLEY J. - WALDMANN T.A - FAHEY J.H
Metabolism of human immunoglobulin D
J. CLIN. INVEST. 45:1467-76 1966
- 102 - ROS Y. Etude de la transformation de lymphocytes in vitro dans le cas de deux sujets atteints d'Ataxie Télangiectasie et recherche d'anomalies chromosomiques éventuelles.
HUMANGENETIK 1975 - 26(3) : 223-30

- 103 - RONDON OLAZABAL G.
A-T. Apropos of a clinical case
REV. NEUROPSIQUIATR. 34:121-7 Jun 71 (Engl. Abstract)
- 104 - SAID G. Les dystonies
NOUV. PRESSE MED. 1(8):527-9 Feb 1972
- 105 - SALVI G. 3 cases of Ataxia Telangiectasia with particular regard
to eye manifestations
MINERVA OFTALMOL. 11:164-75 Sep-Oct 69
- 106 - SANDOR G. - SCHOENGUT L.
Some interesting features concerning acute phase globu-
lins in Ataxia Telangiectasia
RES. COMMUN. CHEM. PATHOL. PHARMACOL. 2:228-35 Mar 71
- 107 - SCHALCH D.S - Mc FARLIN D.E - BARLOW M.H
An unusual form of diabetes mellitus in Ataxia Telangiec-
tasia.
NEW ENGLAND J. MED 282 :1396-402 Jun 70
- 108 - SCHMID W. Cytogenetic findings in two brothers with A-T (Louis Bar-
syndrome)
ARCH. GENET.(Zur) 45:49-52 - 1972
- 109 - SCHMIDT A.P - TASWELL H.F - GLEICH G. J
Anaphylactic transfusion reactions due to anti-IgA
antibody
NEW ENGLAND J. MED. 280: 188-92 1969
- 110 - SCHONGUT L. - SZASZ G.Y - ROMHANYI J.
Examens cytomorphologiques dans l'Ataxie Télangiectasie.
ACTA PAEDIATR. ACAD. SCI. HUNG. 11:101-9 1970
- 111 - SCHONGUT L. - LIPCSEY A. - NAGYENYEDI S.
Le comportement de la céruloplasmine sérique dans l'Ataxie
Télangiectasie.
ACTA PAEDIATR. ACAD. SCI. HUNG 11:97-100 1970
- 112 - SCHONGUT L. - FUST G. - SURJAN M.
Etude du complément et de la première fraction du complé-
ment dans l'Ataxie Télangiectasie.
ACTA PAEDIATR. ACAD. SCI. HUNG. 11:89-95 1970
- 113 - SCHOONDERWALDT H. - JOOSTEN E. - GABREELS F.
A-T (Louis Bar syndrome) with special reference to fin-
dings in the peripheral nervous system
PSCHIATR. NEUROL NEUROCHIR. 76:459-72 Nov-Dec 73
- 114 - SCHULER D. - SCHONGUT L. - CSERHATI E. - SIEGLER J. - GACS G.
Lymphoblastic transformation, chromosome pattern an
delayed type skin reaction in Ataxia Telangiectasia.
ACTA PAEDIATR. SCAND 60:66-72 Janv 72
- 115 - SCHULER D. Lymphoblastic transformation, chromosome picture and
delayed-skin reaction in A-T.
ORV. HETIL. 110:2279-82 Sep 69

- II6 - SCHWARTZ D.P - BUCKLEY R.H
Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE
antobody in IgA deficient patients.
NEW ENGLAND J.MED. 284(10):513 1971
- II7 - SHERSHINA N.T On the A-T syndrome of Louis Bar.
ZH. NEVROPAT.PSIKHAT. KORSKOV 69:840-3 1969
- II8 - SIMONS M.J - HOSKING C.S
Letter : A.F.P. and Ataxia Telangiectasia.
LANCET 1:1234 Jun 74
- II9 - SMITH J.L - HAEGERT D.
B and T-lymphocyte markers on transformed lymphocytes from
mitogen-stimulated cultures of normal and CLL lymphocytes
ans on tonsil blasts.
CLIN. EXPER. IMMUNOL. 1974 - 17(4):547-560
- I20 - SPIRO J. Skin as aid to neurology.
NEW-YORK STATE J. MED 1973 - 73(8):976-78
- I21 - STANKLER L. - BENNETT F. M
A-T. Case report of a benign variant with telangiectasia
recurrent infection and low IgA.
BR.J. DERMATOL 88:187-9 Feb 73
- I22 - STOBO J.D - TOMASI T.B
A low molecular weight immunoglobulin antigenically
related to 198 IgM.
CLIN. INVEST. 46:1329-37 1967
- I23 - STOELINGA G.B.A
Die kongenitalen humoralen immundefizienzsyndrome.
PADIAT. PADOL. 1972 - 7(1):3-13
- I24 - TALEB N - TOHME S - GHOSTINE S - BARMADA B - NAHAS S (Beyrouth)
Association d'une Ataxie-Télangiectasie avec une leucémie
aigüe lymphoblastique
PRESSE MEDICALE 1969 - 77:345-7
- I25 - TATTERSALL R. Ataxia Telangiectasia.
PROC.ROY. SOC. MED 63:453 May 70
- I26 - TERHEGGEN H.G - KRAMER S - HEIMANN K
Ataxia Telangiectasia (Louis Bar syndrom). Bericht über
sieben fälle.
Z. KINDERHEILK 107:324-42 - 1970
- I27 - VALENZUELA R.H Ataxia Telangiectasia.
GAC. MED. MEX. 101:497-507 Apr 71
- I28 - VASILEISKI I. Beta-fetoprotein as a thymus-dependent factor in
humans.
SOV.J. DEV. BIOL 3:160-2 Mar-Apr 72

- I29 - VERMA I.C Ataxia Telangiectasia
INDIAN PEDIAT. 6:686-9 Oct 69
- I30 - VITAL C - HOERNI B - MEUGE C - BONNAUD E - LEGER H
Etude anatomo-clinique d'une observation d'Ataxie-Télan-
giectasie associée à une leucémie aigüe lymphoblastique
ARCH. ANAT. PATH 22(2): 139-46 Jun 74
- I31 - WALDMANN T.A - Mc INTIRE K.R
Serum alpha-fetoprotein levels in patients with A-T.
LANCET 2:1112-5 Nov 72
- I32 - WHITE H.H - KEPES J.H - KIRKPATRICK C.H - SCHIMKE R.N
Subacute encephalitis and congenital hypogammaglobulinemia
ARCH. NEUROL. 26:359-65 1972
- I33 - YATA J. - GOYA N. Rosette formation with sheep erythrocytes.
LANCET 1:42-3 Janv 72

ADDITIF

- 134 - CROIZAT P. - GERMAIN D. - BOTHIER F.
Leucémie myéloïde. E.M.C - Sang - 13011 B10 - 1967
- 135 - FIALKOW P.J Immunologic oncogenesis. BLOOD 30:388 - 1967
- 136 - GERMAN J. Genes which increase chromosomal instability in somatic cells and predispose to cancer.
PROGR. MED. GENET. 8:61-102 1972
- 137 - GRISCELLI C. Syndromes de déficit immunitaire primitifs.
E.M.C - Sang - 13022 L10 - 1971
- 138 - HARNDEN D.G - TAYLOR A.M - OXFORD J. Chromosomal instability in cells cultured from patients susceptible to cancer.
GENETICS 74:109 - 1973
- 139 - KRIVIT W. - GOOD R.A Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia : report of a nationwide survey.
AMER. J. DIS. CHILD. 94:289 - 1957
- 140 - PASSARGE E. Spontaneous chromosomal instability.
HUMANGENETIK 16:151-7 - 1972
- 141 - ROBERT J.M Histoire naturelle des maladies d'origine génétique.
REV. du PRAT. 24(39):342I-6 - 1974
- 142 - ROYER P. - HABIB R. - MATHIEU H. - BROYER M.
Néphrologie pédiatrique.
Ed FLAMMARION - Paris - 1973
- 143 - REVOL L. - CREYSSEL R. - BRYON P.A - COEUR P. - GENTILHOMME O
Leucémie lymphoïde chronique.
E.M.C - Sang - 13013 B20 - 1974
- 144 - SCHNEIDER M. - SCHWARZENBERG L. - AMIEL J.L - HAYATG.
Les réponses immunitaires au cours de la maladie de Hodgkin.
PRESSE MED. 1970 - 78:1769-74
- 145 - SWIFT M.R - HIRSCHORN K.
Fanconi's anemia: inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues.
ANN. INT. MED. 65:496 - 1966
- 146 - TROUILLAS P. Les histodysplasies ou malformations tissulaires.
REV. du PRAT. 24(39):3463-79 - 1974
- 147 - WEISGERBER C. - KOURILSKY F.M
Données immunologiques actuelles sur la maladie de Hodgkin
REV. du PRAT. 24(45):3927-9 - 1974
- 148 - WEISGERBER C. - TEILLET F.
L'état immunitaire dans la maladie de Hodgkin.
E.M.C - Sang - 13030 B30 - 1974
- 149 - WHITE J.G Virus-like particles in the peripheral blood cells of two patients with Chediak-Higashi syndrome.
CANCER 19:877 - 1966

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

" Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

